

Lezione di Nefrologia del 24/2/2014 (1)

Sbobinatatore: Bigolin Francesca. Revisore: Martinelli Federico.
Argomento: Malattia renale cronica, funzioni renali, diagnostica.
Professore: .

Lezione del 24-02-14 **Nefrologia**

Sbobinatore: Francesca Bigolin

Revisore: Federico Martinelli

[mrc= malattia renale cronica; fg=filtrato glomerulare]

MALATTIA RENALE CRONICA

[la registrazione è iniziata a metà frase, riporto comunque]...ematuria, o alterazione anatomiche renali (ad esempio un rene più piccolo o un rene con incisure o un rene con delle cisti), oppure la riduzione della funzione renale stimata come funzione del filtrato glomerulare, quando il fg è sotto i 60ml/min.

Quindi anche la presenza persistente di globuli rossi nelle urine è già segno di malattia renale cronica.

Quindi, [mrc] è una definizione abbastanza ampia e quindi proprio partendo da questo concetto di mrc, sempre a livello internazionale, hanno deciso che la malattia è classificata in 5 stadi, e questa stadiazione ha soprattutto importanza su base di epidemiologia oppure di terapie, oppure di interventi profilattici o interventi predittivi, così almeno a livello internazionale si capisce su quale setting di paziente si va a intervenire.

Per cui, nella mrc la stadiazione è in 5 stadi:

il **primo stadio** è danno renale con filtrato glomerulare normale o addirittura aumentato, oltre i 90ml/min.

Questo può sembrare un paradosso: un filtrato glomerulare aumentato vuol dire un rene che funziona di più eppure è malato. Ma questo è ad esempio il paradosso dell'obesità; il paradosso del diabete, in cui nei primi stadi della nefropatia diabetica, il filtrato glomerulare addirittura è più alto del normale, ma non è vero, c'è microglobinuria persistente, quindi un segno di malattia renale, anche se il fg, cioè la capacità di depurare il rene, è normale o addirittura più alta.

Lo stesso accade per l'obesità: l'obesità (apriamo una parentesi che non c'entra con quello che stiamo dicendo adesso) sta diventando una delle cause più importanti di mrc soprattutto nell'età avanzata, ovvero non si manifesta subito dando dei segnali; e uno dei meccanismi con cui il danno dell'obesità si manifesta è proprio perchè nei primi stadi il fg aumenta, per aumentare l'estensione di tutto quello che mangiamo [???riporto letterale], e questo aumentare porta poi a un danno renale.

Quindi nel primo stadio abbiamo anomalie urinarie con fg normale o aumentato.

Poi nel **secondo stadio** il fg comincia a ridursi: sotto i 90 fino ai 60ml /min.

Dal terzo stadio in poi, cioè quando il fg è inferiore a 60ml/min, si parla di insufficienza renale cronica.

Quindi attenti a non confondere il concetto di mrc con l'insufficienza renale cronica. Perchè uno può avere una mrc e rimanere con funzione normale per tantissimi anni o per tutta la vita; mentre l'insufficienza renale cronica è un altro concetto, quando il fg scende sotto i 60ml/min.

terzo stadio da 60 a 30ml/min;

quarto grado da 29 a 15ml/min;

ultimo grado che si chiama **insufficienza renale terminale**, con l'acronimo **ESKD**, che vuol dire 'end-stage kidney disease', cioè malattia renale all'ultimo stadio, è quando il fg è sotto i 15ml/min.

Quando è così, o si dializza il pz, o si trapianta.

Quindi il primo concetto è 'stadiazione'. Sotto i 15ml/min, vi dicevo, è necessario o dializzare o trapiantare il pz. Passiamo al concetto di impatto [*sulla sanità*] per vedere dagli anni '90 al 2010, nel mondo, quanto è aumentato il numero di pz in dialisi. Nel 1990 erano 500.000, nel 2010 2 milioni e mezzo di pz.

Naturalmente, anche in Italia c'è stato questo aumento: nel '99 erano 35.000, nel 2010 50.000. E' quindi un problema che sta diventando sempre più importante, e questi pz in dialisi, classicamente, sono ritenuti la punta dell'iceberg, iceberg di cui la maggior parte dei pz è nella parte sommersa.

Perchè dico questo? Perchè quando hanno fatto degli studi di epidemiologia, per vedere nella popolazione normale qual è la prevalenza delle mrc, si è visto che complessivamente l'11% della popolazione ha una mrc a un diverso stadio.

E quelli noi vediamo in dialisi, cioè allo stadio 5, rappresentano lo 0,2% di questo 11%, ecco perchè punta dell'iceberg. Il 10 e 50% sta sotto. Quindi è una percentuale sulla popolazione veramente molto elevata. E vedete che quasi il 5% ha già l'insufficienza renale cronica.

Quando erano usciti questi primi dati, che sono quelli dello studio americano NHANES (che fanno ogni 4-5 anni), si pensava che questi fossero dati americani: sapete che in America c'è maggior obesità, maggior diabete, maggior ipertensione, un sistema sanitario peggiore del nostro, e quindi si pensava che questo fosse il quadro dell'America.

Quando poi si son fatti gli stessi studi in Italia, o in Europa, si è visto che anche in Italia e in Europa (nel veneto loro l'hanno fatto 7 anni fa), della popolazione in generale, l'11% ha qualche segno di malattia renale. Quindi è un dato che si ripresenta in qualsiasi setting voi andiate a esplorare. Per cui se noi trasportiamo questi numeri nella popolazione italiana, vuol dire che in Italia ci sono oltre 6 milioni di pz con una mrc, di cui una piccola parte di questi è in dialisi, e la maggior parte sta nella parte sommersa dell'iceberg. Ce ne sono addirittura 1,8 milioni che hanno ancora un fg normale, 1,7 milioni con un fg che comincia a ridursi e 2,5 milioni con un'insufficienza renale già conclamata; quindi sono numeri veramente importanti per la sanità pubblica.

E per vedere qual è l'impatto di queste patologie renali sulla sanità e sulla sopravvivenza, vedete per esempio che la mortalità per insufficienza renale cronica se noi la rapportiamo a tanti altri tipi di

tumore, è superiore addirittura alla mortalità per cancro del colon, della mammella o della prostata, ed è inferiore solo alla mortalità per il tumore del polmone, per darvi un'idea di quale sia la prognosi sfavorevole di questi pz.

E un altro aspetto per il vaglio di queste patologie è se andiamo a vedere quanto assorbono in termini di costi del sistema sanitario.

Allora questi sono dati americani; sapete che in America non c'è la mutua, ma c'è il Medicare, che è quello che assiste gli indigenti o quelli oltre una certa età.

Questi son dati del Medicare: i pz in dialisi, che rappresentano l'1% della loro popolazione, assorbono l'8% delle loro risorse economiche; e i pz con insufficienza renale, che rappresentano il 6% della loro popolazione, assorbono il 19% delle loro risorse, cioè un rapporto di 6-7 volte, che è ben più alto dell'assorbimento di risorse percentuali che vedete per il diabete e per lo scompenso cardiaco. Quindi hanno un impatto sociale, sanitario ed anche economico molto elevato. Per darvi un'idea, il costo della dialisi alla sanità italiana ogni anno è di oltre 2 miliardi di euro, cioè quei 50.000 pz che abbiamo visto costano 2 miliardi di euro, un costo veramente molto elevato.

Ora, un altro aspetto delle mrc è che noi parliamo di malattie d'organo, ma dobbiamo imparare a considerare (questo vale anche per tante altre patologie) quest'organo inserito in un [n.d.r sistema]. Cioè io qua vi ho messo in diapo il classico Giano bifronte, con le due teste, cioè le malattie renali viste come malattie sistemiche. Come vedremo nel corso delle lezioni, vi sono malattie sistemiche per esempio il lupus, malattie dismetaboliche, per esempio il diabete, malattie ematologiche, per esempio il mieloma (che sono malattie sistemiche), che interessano il rene.

Ma a loro volta, tante malattie renali soprattutto quando vanno in insufficienza renale acuta/cronica, provocano danni che [*coinvolgono poi*] altri organi o apparati, ossia il sistema cardiovascolare, ematopoietico, osseo, endocrino e tanti altri. Quindi il rene è sì bersaglio di alterazioni dell'organismo, ma a sua volta quando si ammala danneggia altre parti dell'organismo. Quindi impariamo per quanto possibile a tenere sempre insieme rene e organismo in generale. [*Il prof estende il discorso tutte le patologie d'organo, insistendo sul fatto di tenere sempre in considerazione l'intero organismo*].

ANATOMIA DEL RENE

Allora i reni solitamente sono due (solitamente perchè uno può nascere anche con un solo rene, ci sono delle agenesie congenite in cui si nasce con un solo rene), hanno questa forma definita a fagiolo, e sono situati a livello della fine delle costole, sotto, nella regione retroperitoneale.

[Slide]

Ora, se noi tagliamo un rene longitudinalmente, vediamo questa struttura: questo è un disegno, e questo è un rene vero. Anche se non è completo, vedete anche nel rene vero si riesce a vedere una parte di un colore e una parte di un altro colore:

Una [*la più chiara*] è la cosiddetta corticale che è quella in cui sono collocati i glomeruli;

la parte più scura è la cosiddetta midollare, in cui sono collocati tutto il complesso del sistema tubulare e gran parte dei vasi. Poi alla fine della midollare gli apici delle piramidi confluiscono nelle papille e nel sistema escretore (ureteri ecc...).

Qual è il peso del rene? Naturalmente è diverso nel maschio e nella femmina: nel maschio varia da 125 a 170g, nella femmina da 115 a 150g.

Quant'è grande un rene? Il diametro longitudinale varia da 11 a 12cm, quindi è abbastanza piccolino; poi tenete presente che quest'organo piccolino riceve il 25% della gittata cardiaca, e fa un lavoro dal punto di vista metabolico, elevatissimo. Ma di per sé è piccolo, quindi 11-12cm per un diametro trasversale di 5-7cm. Lo spessore è 2,5-3cm.

Cosa contengono queste strutture? Se noi andiamo a vedere attraverso il taglio che abbiamo visto prima:

-la parte superiore, la corticale, contiene i glomeruli, che originano dall'arteria arciforme, poi vedremo l'arteriola afferente, i capillari glomerulari, l'arteriola efferente e i capillari peritubulari (alcuni provengono e sono situati nella parte più esterna, alcuni provengono dalla parte più interna della corticale);

-la parte midollare, contiene essenzialmente i tubuli, i vasi dell'ilo, i vasa recta, ecc..

[Slide]

Questo è il corrispettivo, per far vedere meglio il glomerulo, il tubulo prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo distale, e poi il tubulo collettore.

FISIOLOGIA

Allora, quando parliamo di nefrone, non intendiamo solamente il glomerulo, ma intendiamo tutta l'unità che funziona, quindi glomerulo e tubulo; perchè il funzionamento di questa unità è un tutt'uno: una parte che filtra, l'altra parte che assorbe, secerne, purifica, ecc..

Quindi il nefrone comprende il glomerulo e il sistema tubulare che da esso prende origine.

Il nefrone è l'unità anatomofunzionale.

Ogni rene contiene circa un milione di nefroni, varia da 800.000 a 1.200.000. Ci sono dei soggetti che sembra che nascano con un numero inferiore di nefroni, collegato a problemi di sviluppo intrauterino, e questi sono maggiormente predisposti poi a mrc.

Vi dicevo che questo nefrone è un insieme anatomofunzionale perché il sangue viene filtrato [nel *glomerulo*] e quello che si forma è l'ultrafiltrato, ma questo non è quello che esce in modo definitivo, perchè questa che si forma, cioè la preurina, viene profondamente rimaneggiata nel tubulo prossimale, nell'ansa di Henle, nel tubulo distale e collettore.

Nel tubulo prossimale avvengono fenomeni di riassorbimento, cioè il tubulo riassorbe alcune sostanze che passano dal setaccio glomerulare (alcuni aminoacidi, enzimi)

a livello dell'ansa di Henle e del tubulo collettore generalmente avviene il problema del riassorbimento dell'acqua; pensate che ogni giorno a livello del glomerulo si filtrano 180 litri di sangue. Se non funzionasse questo sistema, voi dovrete eliminare 180 litri (normalmente urinate 1-1,5 litri).

a livello del tubulo distale generalmente avvengono fenomeni di secrezione

a livello del collettore, altro riassorbimento d'acqua.

Quindi riassorbimento, filtrazione, secrezione è un continuum, e questo continuum come mai si svolge?

Abbiamo visto che i glomeruli non sono altro che uno scioglimento di capillari, diversi dai capillari che abbiamo sulla punta delle dita, infatti è proprio per la loro particolare struttura che l'urina può filtrare. Sono derivazioni di un'arteriola renale, quindi hanno una loro tonicità, una loro autoregolazione; quindi l'arteriola afferente si scioglie in questa rete di, chiamiamoli così, 'capillari', ma poi questa rete non è che confluisce in una vena, ma confluisce nell'arteriola efferente del glomerulo, la quale è comunque un'arteriola, e costeggia il sistema tubulare di quel glomerulo. Per cui tutti gli scambi che avvengono dal sangue alla preurina e dalla preurina al sangue avvengono in quella fabbrica là. Ogni nefrone è una fabbrica a sé e gli scambi avvengono fra capillare peritubulare che origina dall'arteriola efferente e la varie frazioni del tubulo.

Per darvi un'idea, se il fg è 120ml/min, in un giorno abbiamo 200 litri d'acqua filtrata e noi eliminiamo al massimo 2 litri di urine.

Quindi praticamente il 99,99% di quello che viene filtrato viene recuperato.

[Slide]

Questa è una fotografia 3D a microscopio e vedete che quando si dice che il glomerulo è una matassa di capillari, è effettivamente così. Questa è l'arteriola afferente, da cui si sciogliono tutti questi capillari glomerulari che poi confluiscono in questa arteriola efferente. Quindi è un'arteria all'entrata e un'arteria all'uscita, e già questo mi dice il meccanismo di autoregolazione: son due arterie, quindi possono restringersi o allargarsi, l'una o l'altra, per mantenere dentro costante la pressione. Se una fosse arteria e l'altra fosse vena, cadrebbe tutto il flusso e non funzionerebbe niente.

[Slide]

Tagliamo adesso questo gomito: i capillari glomerulari sono contenuti dentro la capsula di Bowman, da dove origina la prima parte del tubulo prossimale.

Questo è un ingrandimento dei capillari e già si vede che la superficie dei capillari non è proprio liscia, ma è non dico rugosa, ma sembra avere delle striature sopra. Da cosa deriva questo aspetto particolare? Questi capillari, oltre ad essere diversi dagli altri capillari del nostro organismo, a loro volta hanno sopra delle strutture che sono i podociti con le loro estroflessioni 'foot processes' [*i pedicelli dei podociti ndr*], e vedete che diversi podociti e foot processes vanno a incastrarsi su un capillare glomerulare. Questa particolare e bizzarra architettura come vedremo è quella che permette l'ultrafiltrazione, cioè il sistema di setaccio che fa il glomerulo, cioè fa passare alcune sostanze e non ne fa passare altre.

[Slide]

Questa è una microscopia elettronica che vi fa vedere come i podociti con i foot processes vadano a mettersi sui capillari glomerulari e come si mescolino uno con l'altro: non è un podocita su un capillare ma diversi podociti su uno stesso capillare. E se noi tagliamo questo rivestimento podocitario, troviamo la membrana basale del glomerulo. Qui ci sono dei nomi (actinina, sinaptoproteina, citoscheletro, molecole di adesione, ecc..), che ritroveremo in parte quando

parleremo di alcune malattie renali, perchè geneticamente alcune di queste molecole possono essere alterate, e quindi l'alterazione delle proteine del citoscheletro dei podociti fa sì che questi non siano anatomicamente perfetti per interfacciarsi coi capillari glomerulari, per cui le proteine passano più facilmente.

Qui vedete un'altra parola: 'slide diaphragm', cioè fra foot process e foot process lo spazio non è vuoto ma c'è questo slide diaphragm, che è fatto a sua volta da altre sostanze (nectina e podocina) che fa sì che questa barriera sia a diversi setacci, ossia che parta da un buco grande e man mano i buchi si rimpiccioliscono.

[Slide]

Lo vediamo meglio in questa diapo a microscopia elettronica, quindi vera, è ingrandito milioni di volte questo capillare glomerulare. Siamo all'interno del capillare, immaginate che qua passi il sangue; il rivestimento è endoteliale, e vedete che i buchi (termine grossolano ma rende l'idea) che stanno tra le cellule endoteliali sono grossi, passerebbe di tutto. Poi subito dopo c'è la membrana basale vera e propria, dove i foot processes dei podociti non sono staccati, fra di loro c'è questa lineetta grigia che sarebbe lo slide diaphragm, quindi un ulteriore blocco al passaggio di sostanze. Quindi la struttura di questa barriera di filtrazione è un sistema complesso, che spiega come avviene la filtrazione del sangue e perchè ormoni, proteine e vitamine non passano [*mostra ulteriore ingrandimento*].

FILTRAZIONE GLOMERULARE

Il glomerulo è quello che filtra/depura il sangue. Con quali forze lo depura? Qual è il meccanismo di depurazione? E' semplicemente la forza della pressione arteriosa nei capillari glomerulari. Si parte da questa pressione, il sangue arriva al capillare glomerulare a una pressione di 70mmHg, quindi una pressione abbastanza elevata, tenendo presente che sono capillari. A questa spinta di 70 si oppongono delle altre forze: prima di tutto si oppone la pressione oncotica e quello che ci sta nel sangue. La pressione oncotica è data essenzialmente dalle proteine, e tenderebbe a tenere i liquidi all'interno, e quindi si oppone alla filtrazione. Questa pressione tradotta in mmHg sono 32. Quindi già 70-32 rimangono 38mmHg a disposizione. A loro volta questi 32mmHg sono contrastati dalla pressione che sta nella capsula di Bowman, che sta fuori e che naturalmente è di 14mmHg. Per cui alla fine la pressione netta di ultrafiltrazione, che spinge il sangue attraverso questo setaccio è di 24mmHg che comunque è una pressione abbastanza elevata. Quindi è solo un sistema di pressione idraulica quello che fa purificare il sangue. Se non ci fosse questa particolare struttura della barriera glomerulare, passerebbe l'acqua ma passerebbe anche di tutto.

Invece accade che, per il fatto che il filtrato passa attraverso questi 3 strati (uno l'endotelio, che però abbiamo visto avere i buchi grossi, e poi i podociti, con lo slide diaphragm e i foot processes ecc..), questa architettura è alla base della capacità selettiva molto elevata del glomerulo, e questa capacità è funzione:

della dimensione della molecola, quindi l'albumina è l'ultima proteina che può teoricamente passare, dopo non passa più niente.

ma anche carica elettrica, perchè la struttura dei podociti ha una carica elettrica negativa, per cui tutte le sostanze con carica elettrica negativa, soprattutto le proteine, sono respinte.

Quindi le dimensioni e le cariche elettriche delle molecole sono quelle che fanno sì che alcune sostanze passino ed altre no.

L'albumina è il punto di viraggio: il peso molecolare dell'albumina è di 69.000Da, quindi [*la membrana di filtrazione*] è quasi impermeabile all'albumina e a tutte le proteine che seguono al peso dell'albumina; è permeabile invece a tutte le sostanze di peso inferiore. Ma vi dicevo che oltre alle dimensioni sono importanti anche le cariche elettriche che sono presenti soprattutto su quel diaframma di filtrazione che vi ho fatto vedere, quindi se una proteina ha una carica negativa, viene respinta invece di essere assorbita e quindi passare. Allora questa è la 'forza di filtrazione' e, come quello che accade a livello del setaccio, è ciò che si chiama 'funzione emuntoria'.

FUNZIONI RENALI

Quando parliamo di rene, noi pensiamo essenzialmente alla sua capacità di depurare, a eliminare acqua, scorie e schifezze, e questo si chiama funzione emuntoria. Ma oltre alla funzione emuntoria il rene ha altre funzioni importantissime: una è la cosiddetta funzione omeostatica, cioè importante per mantenere inalterato l'equilibrio acido/base e l'equilibrio di molti elettroliti; e poi ha anche funzione endocrina, cioè produce ormoni.

Quindi non è solamente la filtrazione, ma sono molte altre funzioni, quindi:

funzione emuntoria: di eliminazione di liquidi e eliminazione dei prodotti del catabolismo (urea, acido urico, fosforo, ecc..).

Accanto c'è la **funzione omeostatica** che è forse più importante:

prima di tutto mantenimento del volume, abbiamo visto filtro 200litri d'acqua e ne elimino 1,5, quindi anche una piccola anomalia del segmento tubulare e noi andremo in ipovolemia. Ognuno di voi sa che se per un giorno non beve o suda tanto, urinerà pochissimo, perchè i sensori del nostro organismo [*fanno riassorbire acqua*]. Quindi anche piccole alterazioni ci porterebbero ad avere iper o ipovolemia.

Poi mantenimento della pressione arteriosa attraverso il sistema renina-angiotensina.

Mantenimento della concentrazione elettrolitica: noi diamo per scontato che il potassio nel sangue abbia una forchetta di normalità molto bassa, da 3.7 a 4.4-4.3, cioè stiamo parlando di un milliequivalente di forchetta. E come fa a rimanere questo millieq.? Perchè il rene attua secrezione o riassorbimento tubulare a seconda della concentrazione di potassio, e lo stesso per il sodio. Quindi il fatto che noi abbiamo elettroliti sempre in un range normale è dovuto a questa funzione tipica del rene che riassume o secerne sodio, potassio, cloro, a seconda della necessità dell'organismo.

Poi mantenimento dell'equilibrio acido/base. Il nostro pH ha livelli di normalità abbastanza stretti. Come è regolato il pH? Cioè gli ioni acidi da cosa vengono eliminati?

Da una parte ci sono gli acidi volatili che possono essere eliminati col respiro, ma quelli che derivano dal catabolismo delle proteine non sono volatili quindi devono essere eliminati attraverso il rene. Il mantenimento del pH del rene avviene attraverso due meccanismi: uno elimina gli ioni non volatili; e l'altro riassume il bicarbonato a livello del tubulo prossimale. Ci sono malattie renali con danni tubulari soprattutto a livello prossimale in cui si ha una grande acidosi perchè il rene non riassume adeguatamente i bicarbonati dal tubulo prossimale.

3. poi c'è la **funzione endocrina**, cioè il rene produce ormoni. Cosa produce? Apparte la renina, che come dice il nome stesso è prodotta dal rene, c'è l'eritropoietina (ormone che regola la sintesi e lo sviluppo dei globuli rossi nel midollo), una forma attiva della vitamina D, la 1-25,

le prostaglandine. Quindi quando un rene si ammala anche questa produzione di ormoni, vedremo nell'insufficienza renale acuta o cronica, viene acutamente o progressivamente meno. Ecco perchè le malattie renali hanno un risvolto a livello dell'organismo: perchè sono talmente tante le funzioni del rene che quando la sua capacità viene meno, anche queste si riducono.

ESORDIO DELLE PATOLOGIE RENALI

Quando c'è una malattia renale, possono esserci diverse grosse patologie che adesso vedremo, le quali possono colpire prevalentemente o i vasi, o il glomerulo, o il tubulo, o l'interstizio. Perchè prevalentemente? Perchè per comodità si classificano malattie glomerulari, interstiziali, vasali, ma quando c'è una malattia soprattutto cronica, anche se comincia dal glomerulo, poi anche le altre parti del rene anatomicamente vengono coinvolte. Però diciamo che il primo livello è a livello dei glomeruli, o dei tubuli, o dei vasi.

[Slide]

Allora qui c'è una fotografia bellissima 3D: questi sono tutti i vasi (sembra un pergolato coi grappoli d'uva), d'altra parte il rene è un organo fatto da tantissimi vasi, riceve il 25% della gittata cardiaca, quindi è un organo ricchissimo di vasi. Queste sono arterie e arteriole e questi grappoli che vedete sono i glomeruli. E questo è un glomerulo tagliato diciamo a livello di preparato, di istologia. Vedete che normalmente le pareti tubulari fra loro si toccano, e quando vi sono alcune patologie del tubulo o dell'interstizio, questo spazio aumenta o vi sono degli infiltrati a questo livello. Questo è solo per farvi capire dove queste noxae [*dal latino = danno, patologia*] possono colpire. Per cui per comodità si distinguono patologie vascolari, tubulari ecc.. anche se poi i meccanismi di danno diventano abbastanza interconnessi fra loro.

Possibili cause di malattie renali (le vedremo nel corso delle lezioni): possono essere alterazioni immunologiche, dismetaboliche (esempio classico è il diabete), infettive, tossiche, ischemiche, alcune ereditarie (a volte malformative o ostruttive), esempio classico il calcolo ostruente, oppure una prostata che schiaccia il polo vescicale e questa non elimina più urina (è una patologia ostruttiva, quindi si blocca il flusso dell'urina e uno può avere un'insufficienza renale).

[Slide]

Se un pz vi facesse queste domande: 'io ho una malattia renale? Come funzionano i miei reni?'. Sono domande banali, ma siete attrezzati a rispondere? Ora vi faccio vedere questa diapo dei coni rovesciati, perchè a volte confondiamo l'entità del sintomo con la gravità della malattia.

Nell'ambito delle malattie renali questo non è vero, perchè:

potete avere dei sintomi severi che corrispondono alle cosiddette 'malattie minori'. Esempio: la colica renale fa star male, però nel 99% dei casi è dovuto a calculite. Quindi un sintomo importante ma con una patologia non severa. Lo stesso l'infezione urinaria, una cistite: vado al bagno 10 volte, brucia, vedo urine col sangue, ecc... sono sintomi importanti di per sé ma per una banale infezione. Quindi possono essere sintomi severi che rispecchiano una malattia modesta;

o al contrario sintomi modesti che invece rispecchiano una malattia molto severa. Quindi la clinica delle malattie renali, è una clinica molto spesso silente. Una grande percentuale di pz con malattie renali scopre di essere ammalato solo facendo degli esami, non perchè clinicamente abbia altri disturbi.

Vediamo adesso allora, come si possono soffrire le malattie renali. Come vi dicevo poco fa, ci sono due modi:

forme sintomatiche, cioè la malattia renale colpisce con un sintomo (che può essere la colica, l'urinare tanto, l'urinare meno, le urine scure);

forme asintomatiche, cioè il soggetto sta clinicamente bene e solamente facendo un esame delle urine e del sangue si accorge di avere una malattia renale.

ã€€

Forme sintomatiche:

Prima di tutto alterazione della quantità delle urine: o uno non urina, urina pochissimo, oligoanuria (questa generalmente è la modalità d'esordio delle malattie renali acute, in cui improvvisamente i pz smettono di urinare); oppure urina tantissimo, con 2,3,4,5 litri al giorno senza che questo sia espressione di una quantità d'acqua che io introduco in eccesso.

Alterazione del colore, dell'aspetto delle urine: le urine rosse, scure che è una cosa che spesso allarma, oppure le urine torbide.

Sintomatologia dolorosa: la colica, o i dolori in sede lombare, altre volte con disturbi di urinazione come pollachiuria, stranguria, disuria, o altre volte con edemi (cioè gonfiore agli occhi, alle gambe), ecc.. anche se gli edemi possono essere espressione anche di altre patologie: quindi il pz può non avere necessariamente una malattia renale, ma poi può manifestarsi anche quella).

Forme asintomatiche:

Sono la maggior parte delle malattie renali, che si presentano e decorrono con tempo e maniera asintomatica. Cioè il pz sta clinicamente bene e si accorge di essere ammalato solo se fa un esame del sangue o delle urine.

Nell'esame del sangue magari trovano la creatinina già elevata, e all'esame delle urine trovano proteinuria oppure ematuria. Questo, ripeto, è la modalità d'esordio più frequente delle malattie renali. Tant'è vero che per riprendere il concetto di impatto sulla sanità, si insiste molto spesso a livello di medico di famiglia o di informazione, di fare possibilmente una diagnosi preventiva, perchè (basterebbe un esame delle urine o un esame del sangue o un saggio della creatininemia e tutto costerà neanche un euro) se uno scopre per tempo di avere una malattia renale, si cerca in tutti i modi, se non di guarirla, di rallentare l'evoluzione verso una insufficienza renale.

Quindi il concetto è che una diagnosi preventiva nel caso di una malattia renale è estremamente fondamentale, perchè il cuore quando si manifesta lo fa con dolore, con scompenso; ma il rene non dà sintomi nel 90% dei casi, tranne quelli che vi dicevo prima [*cfr. forme sintomatiche*]. Quindi basterebbe un esame delle urine o un saggio della creatininemia per sapere se uno ha dei problemi o se sta bene.

DIAGNOSTICA DELLA PATOLOGIE RENALI

Nelle prossime lezioni parleremo di segni e sintomi. A seconda dei segni e sintomi, se sono presenti e come sono accoppiati, sentiremo parlare di sindrome nefrosica, di sindrome nefritica, di insufficienza renale in rapida evoluzione, di insufficienza renale acuta, di insufficienza renale

cronica, e di ematuria macroscopica recidivante, oppure di anomalie urinarie isolate (cioè quando si ha un esame urine patologico ma non si ha nessun segno).

Come si fa la diagnostica delle malattie renali?

Raccolgo l'**anamnesi** (questo vale per tutte le malattie; quindi raccogliere dati di familiarità, di precedenti malattie del soggetto, se prende farmaci, se ha la pressione normale, se ha dei disturbi urinari ecc..)

esame delle urine (con il sedimento che lo fanno in automatico in tutti i laboratori per vedere se ci sono globuli rossi, globuli bianchi, cilindri, ecc..)

dosaggio della creatinemia, che è un parametro per valutare la funzione renale, ed eventualmente calcolare la clearance, cioè il VFG=volume [*credo intenda velocità*] del filtrato glomerulare. La clearance della creatinina può avere problemi di tempo quindi può essere surrogata da altri sistemi per valutare il fg. Quindi come vedete, si tratta di esami del sangue, che è proprio una banalità.

L'esame delle urine, a parte il fatto che se voi avete uno stick, già vi può dare delle informazioni, perchè gli stick vi dicono se c'è sangue, se ci sono proteine, qual è il pH delle urine ecc..

Quindi lo stick alcune informazioni ve le dà, ma non è sufficiente, ma dev'essere completato da un sedimento che ci dice se ci sono GB [*globuli bianchi*], GR [*globuli rossi*], cilindri.

Normalmente, il peso specifico delle urine varia da 1005 e 1030. Perchè? Varia a seconda che uno abbia bevuto tanto o niente, perchè siccome il rene deve mantenere l'omeostasi può diluire tantissimo o concentrare tantissimo le urine.

Dovete insospettirvi se fate due esami delle urine e il peso specifico è sempre 1010, perchè vuol dire che i reni non concentrano. Cioè 1005 e 1030 vuol dire che o il rene è in grado di diluire o di concentrare e quindi funziona bene.

1010 è isostenurico, stesso peso specifico del plasma sanguigno deproteinizzato, quindi vuol dire che non concentra e non diluisce.

Le proteine normalmente sono assenti; l'emoglobina è assente, il glucosio è assente, e può esserci qualche GB e qualche GR, 5-6-7 a seconda della grandezza del campo visivo del microscopio, comunque qualche GR e GB non sono necessariamente patologici.

Una cosa che deve allarmare è quando all'esame delle urine c'è una proteinuria [*il prof apre una parentesi sul problema della 'sottovalutazione' della proteinuria da parte di tutti i medici*]: non è la quantità della proteinuria che deve allarmare, ma è la presenza di per sé. Le proteine non devono assolutamente esserci, e se c'è proteinuria, anche se modesta, il vostro pz può avere da una glomerulonefrite ad un amiloidosi ad un mieloma, perchè la proteinuria può essere espressione di tutte quelle malattie che vedete [*vedi slide*]. Quindi attenzione a non sottovalutare che quantitativamente la proteinuria all'esame delle urine sia 0.4, 0.5, 0.6!! Quindi se voi trovate proteinuria, al vostro pz dite due cose:

prima di tutto fai una **misura delle proteine sulle 24 ore** perchè l'esame delle urine può essere molto concentrato e può essere inficiato (sono stick molto reattivi e possono, se [*il campione di*

urina è in] quantità modeste, sbagliare); quindi sulle 24 ore ho un dosaggio che mi dice se effettivamente c'è una quantità [*di proteine*] patologica o meno.

Se poi si conferma che c'è una proteinuria, dovete fare un altro esame, che è l'**elettroforesi delle urine**, che ci dice che tipo di proteine sono presenti in quelle urine. Avere proteinuria vuol dire poter avere nelle urine gamma-globuline, albumina, transferrina, Bence-Jones, ecc.. e secondo l'elettroforesi, voi classificate la proteinuria in tre capitoli:

- la cosiddetta proteinuria glomerulare, se l'elettroforesi dice che c'è albumina o transferrina, che è un segno di alterata permeabilità del filtro;

- oppure se l'elettroforesi dice che ci sono proteine a basso peso molecolare tipo alpha2-microglobulina, questa è la proteinuria tubulare, cioè vuol dire che essendo proteine di peso molecolare minore di quello dell'albumina, passano il setaccio, e normalmente sono riassorbite dal tubulo prossimale. Quindi ci sono alcune malattie tubulari dove queste proteine le ritrovate nelle urine.

- La terza possibilità è che voi troviate nelle urine catene leggere libere delle Ig prodotte nel centro blastico Bence-Jones: questo è chiamato da qualcuno 'da sovraccarico', cioè siccome la quantità del Bence-Jones è tanta, filtra liberamente dal glomerulo perche ha un basso peso molecolare, i tubuli la riassorbono, ma se è tanta una certa quantità la ritrovate nelle urine. Quindi se trovate proteinuria di Bence-jones la diagnosi è fatta, il vostro pz ha mieloma multiplo o macroglobulinemia di Waldenstrom, ecc..

Quindi questa è l'impostazione sulle proteine, per cui: proteinuria glomerulare se ha una malattia glomerulare; proteinuria tubulare se ha una malattia tubulo-intertiziale, perchè il tubulo non riassorbe le sostanze a basso peso molecolare; e proteinuria da sovraccarico.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE: CREATININA E INULINA

Come valutare la funzione renale? Si valuta con il filtrato glomerulare. Avete sentito parlare anche di creatinina: cos'è e perchè si usa? La creatinina è prodotto metabolico della creatina muscolare; la sua produzione è proporzionale alle masse muscolari ed è costante, quindi all'esame noi abbiamo sempre la stessa quantità, ecco perchè può essere utile a valutare la filtrazione glomerulare. La particolarità della creatinina è che ha un peso molecolare piccolo e viene liberamente filtrata dai glomeruli, quindi in teoria, tanta ne produciamo, tanta ne eliminiamo. Ecco perchè si usa la creatininemia per valutare la funzione renale.

Infatti i valori sono abbastanza costanti: nel maschio i valori normali sono tra 0.8-1mg/dl; nella femmina naturalmente dove le masse muscolari sono meno rappresentate, la creatinina è più bassa (0.7-1mg/dl). Quindi basterebbe già questo per dirci se il pz ha un problema renale: se ha 2-3 di creatinina, ha qualcosa che non va. Però c'è una fascia grigia in cui prendere solo il valore di creatininemia può portarmi in errore.

[Slide]

Questa diapo ci fa vedere una correlazione: sul titolo vi ho messo i problemi della creatininemia e i criteri utili per valutare la funzione renale. Comunque se uno c'ha 1.2-1.5 è chiaramente patologico; c'è una fascia grigia di 1-1.1 che in certe condizioni può sembrare normale ma in realtà non esprime la normalità.

Qua in basso è riportato il filtrato glomerulare valutato con la clearance dell'inulina. La clearance dell'inulina sarebbe la perfezione assoluta per valutare il fg perchè ha un basso peso molecolare, viene filtrata tutta, ecc. ma qual è il problema? Che l'inulina dev'essere infusa; quindi bisogna fare un'infusione costante, bisogna cateterizzare il pz perchè l'inulina va raccolta bene quindi potete capire che nella pratica clinica l'inulina non è utilizzabile; è utilizzabile soltanto in setting di ricerca. Però è la perfezione assoluta. Allora vedete che se voi valutate la clearance dell'inulina in funzione della creatininemia degli stessi pz, c'è questa fascia qua, siamo a 1.20mg circa, in cui la creatininemia è normale ma il filtrato valutato con la clearance dell'inulina è già ridotto, è sotto gli 80-60ml/min. A cosa è dovuta questa zona grigia? Al fatto che le masse muscolari di un soggetto possono essere più o meno sviluppate.

Per cui se noi vogliamo determinare veramente il fg, dovremmo valutare la clearance della creatinina che si calcola con questa formula (**u x q**) / **p** con:

u = concentrazione nelle urine di creatinina

q = volume al minuto (2000/1440)

p = concentrazione di creatinina nel plasma

Questo mi dà la valutazione della filtrazione glomerulare, e la clearance della creatinina normalmente è di 100-120ml/min. Però qual è il problema? Primo, bisogna far raccogliere l'urina in 24 ore, e poi si possono determinare degli errori: raccogliere l'urina nelle 24 ore sembra facile ma non lo è. A volte non ci si capisce, allora si è guardato se ci fossero delle formule a partire da alcuni parametri, che ci dicono quant'è il fg: ve ne sono tantissime, una delle più utilizzate, che ha dei pro e dei contro, è la cosiddetta 'formula di Cockcroft' che è la formula che permette di predire quant'è il fg partendo da altri parametri. Per cui avete: la creatininemia di chi ha fatto l'esame; l'età del pz; il sesso (M o F) e il peso. Per cui con questa formula che è: **[(140 - età) x peso corporeo] / (creatininemia x 72)** vi dice quant'è il filtrato glomerulare. Quello che ne esce, se avete davanti una donna va ridotto del 15%, perchè a parità di peso corporeo, una donna ha rispetto all'uomo più tessuto adiposo e meno tessuto muscolare.

Per darvi un'idea: il problema si pone quando la creatinina è ai limiti (perchè se uno ha 3 è chiaramente patologico; se uno ha 0.7-0.8 non ha niente), diciamo 1.15mg/dl in un maschio.

Se ha 50 anni e pesa 70kg: $[(140-50) \times 70] / (72 \times 1.15)$ vi dà un filtrato di 83ml/min, che è normale.

Se però questa creatininemia è di un maschio che ha 60 anni, pur pesando 70kg, già il filtrato è di 67ml/min.

E se questa creatininemia è sempre di un maschio ma di 65 anni e che pesa 67kg, è di 60ml/min, siamo al limite con l'insufficienza renale cronica nonostante si abbia stessa creatinina e stesso sesso;

Quindi età e peso esprimono se il pz ha o non ha una funzione renale conservata.

Perchè naturalmente nell'anziano a parità di peso le masse muscolari sono meno e hanno un metabolismo più lento, quindi producono meno creatinina.

In alcuni casi, è conveniente chiedere al pz di fare anche il dosaggio della microglobulinuria. La microglobulinuria è una quantità di albumina nelle urine che non è ancora abbastanza patologica da

essere svelata con lo stick delle urine (che svela da 300mg/die -o 0.3g/die- delle urine). Questa fascia grigia, questo range non è svelabile con lo stick che va dai 30 ai 300mg nelle 24 ore, se è presente albumina si parla di microglobulinuria, e ha un significato patologico non solo urinario, ma sistemico. Perché, soprattutto in alcune condizioni come il diabete o nel soggetto iperteso, l'albumina nelle urine vuol dire che l'endotelio non funziona bene, quello che si chiama 'disfunzione endoteliale'. Quindi il capillare glomerulare rispecchia che l'endotelio del nostro sistema vascolare è in qualche modo alterato nella sua permeabilità: ecco perché è specchio di una situazione generale; ed è un marker prognostico negativo per le malattie vascolari anche in un soggetto che apparentemente sta bene.

[Slide]

Queste due diapo mostrano uno studio fatto nel Nord Europa nella popolazione generale. Delle 40.000 persone, nel 7% avevano trovato presenza di microglobulinuria. E di questo 7%, una parte erano diabetici, una parte erano ipertesi, ma la maggior parte non erano né ipertesi né diabetici, soggetti apparentemente normali. Questi soggetti sono stati seguiti, e nella stessa popolazione a distanza di 4 anni, in quelli che avevano microglobulinuria, era comparsa insufficienza renale; e (in quelli che avevano avuto microglobulinuria) l'11% avevano avuto eventi cardiovascolari, indipendentemente da diabete o ipertensione. Quindi la presenza di microglobulinuria rispecchia un danno dell'endotelio sistemico, che naturalmente si traduce anche a livello dei capillari (che son fatti da endotelio). Infatti soggetti ipertesi a seconda che abbiano normoglobulinuria o microglobulinuria, hanno una prognosi nel corso degli anni nettamente diversa.

Quindi capillare glomerulare e vascolare sono uguali: se qualcosa non va in un livello, si traduce anche nell'altro. In questo caso la disfunzione renale diventa lo specchio di una disfunzione endoteliale legata alla dislipidemia, all'ipertensione, al diabete, ecc.. un marcatore banalissimo a livello delle urine fa suonare un campanello d'allarme che ci permette di attuare una prevenzione particolarmente severa ad esempio in un soggetto iperteso con microglobulinuria molto di più rispetto che ad un soggetto ugualmente iperteso ma senza microglobulinuria.

Lezione di Nefrologia del 3/3/2014 (1)

Sbobbinateur: **Caoduro Lucrezia**. *Revisore:* **Ligorio Francesca**.

Argomento: **Diagnostica, glomerulonefriti.**

Professore: .

Lezione di nefrologia

Sbobbinateur: Caoduro Lucrezia

Revisore: Ligorio Francesca

Se noi vogliamo valutare la funzione glomerulare, perché in alcuni casi la patologia può essere prevalentemente glomerulare, gli esami sono più sofisticati:

1. determiniamo il dosaggio di alcune proteine a basso PM (es: beta2-microglobulina, alpha1-microglobulina), perché nel tubulo -soprattutto nella parte prossimale- avviene il riassorbimento delle proteine a basso PM che filtrano. Quindi se ne troviamo una certa quantità nelle urine, vuol dire che la funzione tubulare è alterata.
2. Test di concentrazione e diluizione: vecchio test che serve a valutare la funzione dei tubuli. Si pone sotto osservazione il pz per 12/24h oppure si dà un carico di acqua e si vede come lo elimina.
3. Test di acidificazione: il rene regola l'equilibrio acido-base eliminando gli ioni idrogeno non volatili. Perciò se voi date un carico acido (fosfati, ad esempio), questo deve essere eliminato tutto dal rene; in questo test si vede se viene tutto eliminato questo acido e come si modifica il pH.

Se noi vogliamo valutare in ambito strumentale il rene per vedere se sono presenti malattie in ambito nefrologico –non urologico- abbiamo diversi esami strumentali: radiografia diretta dell'addome, ecografia, eco-color-doppler, urografia, angio-risonanza magnetica, TC, scintigrafia, biopsia renale.

Ovviamente vedrete andando in reparto che, nel sospetto di alcune patologie, si esegue un esame, nel sospetto di altre, un altro esame. Ognuno di questi dà delle informazioni, delle indicazioni.

Tra quelli sopra elencati uno di quelli più utilizzati è l'**ecografia**. Oggi è un esame di routine e l'eco-color-doppler ormai ha sostituito la radiografia diretta dell'addome (con cui si può vedere quanti reni ci sono, la grandezza, se sono presenti calcificazioni...).

L'ecografia dà un sacco di informazioni:

- presenza: può esserci agenesia renale (assenza di un rene);
- dimensioni dei reni: normali, grandi, piccoli. Sembra una banalità ma a volte il paziente si presenta con parametri di insufficienza renale gravissima, ma non avendo mai fatto esami precedenti, non si sa se quei parametri sono acuti o cronici. Se voi avete dei reni già rimpiccioliti è chiaro che il paziente è cronico, con un passato misconosciuto ed è arrivato alla fine, se invece i reni sono normali o addirittura aumentati di volume la diagnosi è di insufficienza renale acuta. In quest'ultima, infatti, talvolta ci può essere un aumento di volume dei reni;
- spessore della corticale: se si ha una riduzione di spessore vuol dire che la malattia è già cronica, la prima parte che si riduce è infatti la corticale, dove ci sono i glomeruli.
- aspetto della corticale: se è iperecogena vuol dire che c'è uno stato di infiammazione (o edema o cellule che alterano l'ecogenicità);
- presenza di cisti o tumori. Se avete una patologia come il Rene Policistico in cui i reni sono aumentati di volume e pieni di cisti, la diagnosi viene fatta con l'ecografia, non c'è bisogno di fare altri esami;
- presenza di calcoli;
- presenza di idronefrosi, cioè una dilatazione delle vie escrettrici;
- vascolarizzazione renale (se utilizziamo l'eco-doppler).

(riferimento a una serie di immagini; v. slides)

Come vedete in figura, questo è l'aspetto ecografico di un rene normale: c'è la parte corticale, quella centrale, e ha una forma a fagiolo. Si vede anche la vascolarizzazione arteriosa e venosa.

In questa figura invece abbiamo un quadro di idronefrosi in cui la parte centrale è più scura e dilatata: c'è qualcosa a livello dell'uretere che non permette di scaricare l'urina e determina dilatazione della pelvi. In questo caso la diagnosi, dopo l'ecografia, è semplice.

Nella figura sulla dx si può osservare la presenza di una massa che potrebbe essere cistica o tumorale (è visibile una neoformazione).

Nel caso di rene policistico troviamo reni enormi, pieni di cisti sia nella corticale che nella midollare; anche nell'ecografia si vede il rene sostituito da grossolane cisti.

L'**urografia** consiste invece nella somministrazione di un mezzo di contrasto iodato che viene captato dal rene e deve essere eliminato. In questo modo impegna sia il parenchima renale che il sistema escretorio. Grazie a questo esame si riescono a vedere il sistema escretore, la pelvi, i calici, l'uretere, la vescica, in particolar modo si vede bene tutta l'anatomia del sistema escretore renale. Oggi è stato bypassato sia dalla ecografia che dalla uro-TC. Una volta questo esame era il gold-standard per la patologia renale.

L'**arteriografia** è un esame che oggi sta diventando sempre più frequente. Trent'anni fa si eseguiva in due casi: nel sospetto di tumore (in cui si vedeva una vasodilatazione anomala) e soprattutto nel sospetto di un'ipertensione nefro-vascolare, una stenosi dell'arteria renale.

Adesso le indicazioni sono diverse, perché gran parte delle malattie renali di oggi colpiscono individui aterosclerotici e vasculosclerotici; sono patologie dell'anziano. Queste spesso colpiscono i grossi vasi renali con restringimenti od occlusioni delle grosse arterie renali. Per cui questo esame si usa oggi per dare queste informazioni. Si incannula l'arteria renale e si inserisce il mezzo di contrasto; il rene normale si dimostra all'esame ricchissimamente vascolarizzato con tutta una matassa di vasi.

Nell'**angiorisonanza magnetica nucleare** si visualizzano i vasi e il parenchima. Nella parte sx della figura vedete un quadro normale con aorta, arterie renali e reni. Nella parte dx vedete invece l'aorta un po' frastagliata e l'arteria renale di dx che all'inizio ha un'occlusione sclerotica, quindi la patologia sarà aterosclerotica. Questo esame è molto utilizzato quando si sospetta un peggioramento della funzione renale su base vascolare o una patologia vascolare come causa dell'insufficienza renale.

La **TC** invece, delle malattie nefrologiche, non dà tantissime informazioni; la si utilizza soprattutto quando si sospettano ascessi renali. In tal caso vedremo un rene aumentato di volume con all'interno delle vacuolizzazioni, che sono ascessi renali. Questi ultimi possono essere complicazioni di infezioni urinarie; è importante diagnosticare questi ascessi perché la terapia in tal caso è antibiotica e va somministrata per un mese-un mese e mezzo, altrimenti la prognosi è sfavorevole.

La **biopsia renale** consiste nel prelevare con un ago da biopsia un frustolo di parenchima renale per mezzo di una guida ecografica. Quindi si esamina al microscopio il campione.

Nella diagnostica delle nefropatie la biopsia renale è indicata quando pensiamo che le informazioni che questo esame ci può fornire non siano acquisibili con altri mezzi diagnostici, che non vi sia cioè nessun esame che possa dirci quello che accade esattamente nel parenchima renale e quale sia la diagnosi. Importante è inoltre considerare che qualunque sia l'esame considerato, questo va sempre tarato sul paziente.

La biopsia viene eseguita inoltre solo quando riteniamo che le informazioni da essa fornite siano importanti nella gestione del paziente: non è quindi solo una questione di diagnosi a tutti i costi; eseguiamo la biopsia solo quando quest'ultima ci può aiutare a capire come intervenire sul paziente e quindi nella condotta terapeutica. Se, per esempio, abbiamo un paziente cronico possiamo decidere, in base alla biopsia, di fare una terapia o di non farla.

Questo esame ci aiuta nella diagnosi, nella prognosi e nella terapia, che può essere eseguita o meno.

Per esempio in un paziente con diagnosi di sindrome nefrosica (che è caratterizzata da proteinuria, edemi ed è una delle più frequenti manifestazioni di insorgenza delle patologie renali), questa può essere dovuta a diverse malattie glomerulari primitive e a diverse malattie glomerulari secondarie. Ognuna di queste ha una prognosi diversa e una diversa terapia, per cui a seconda di quello che viene trovato eseguendo una biopsia, voi potrete stabilire una corretta diagnosi, prognosi e terapia.

Ci sono delle controindicazioni a eseguire la biopsia:

- Alterazioni della coagulazione: se il paziente ha assunto dei farmaci anticoagulanti o antinfiammatori (aspirina, FANS) fino a una settimana o 10 giorni prima, il rischio di sanguinamento, legato al fatto che il rene è molto vascolarizzato, aumenta;
- Ipertensione arteriosa severa: la pressione nei vasi può aumentare il rischio di sanguinamento;
- Paziente non collaborante;
- Infezioni in atto;
- Rene rimpicciolito: si troverà sclerosi, si correranno tutti i rischi dell'indagine senza avere alcun beneficio.

Inoltre devono essere riferite al paziente le eventuali complicanze della biopsia:

- Ematuria microscopica: si riscontra sangue nelle urine; questo non ha alcun corrispettivo clinico importante, il soggetto vede le urine scure;
- Ematomi che si possono formare intorno al rene (1-2%);
- Fistole artero-venose: nella puntura possono essere coinvolte inavvertitamente arteria e vena che, se messe in comunicazione, danno origine a una fistola;
- Necessità di interventi chirurgici a causa del sanguinamento (1:1000 biopsie);
- Nefrectomia (1:5000 biopsie).

Va quindi ben valutato il rapporto rischio-beneficio: viene eseguita solo se i vantaggi sono superiori ai rischi.

Le Glomerulonefriti

Sono delle patologie renali in cui la lesione è localizzata a livello del glomerulo. Le glomerulonefriti hanno un certo impatto nella prognosi delle malattie renali: corrispondono alla terza causa di immissione in dialisi e di insufficienza renale. Le nefropatie vascolari e diabetiche (*prima e seconda causa, ndr*) stanno diventando, invece, patologie sempre più frequenti negli ultimi 20-30 anni.

Dobbiamo quindi capire in quale parte del glomerulo si scatenano i processi infiammatori. Alla figura possiamo vedere il glomerulo con capillari glomerulari, capsula di Bowman, cellule mesangiali; normalmente nei capillari glomerulari non ci sono cellule, si vedono solo le cellule mesangiali (all'imbocco del capillare) che sono in numero di 2-3 per ogni spazio mesangiale, al di fuori del gomito capillare non c'è niente (camera di Bowman). Utilizziamo come colorazione il Pas. Si vede bene il rivestimento epiteliale della membrana basale, quello endoteliale e i foot processes che impediscono il passaggio di proteine di peso superiore all'albumina. Questi ultimi costituiscono quindi il setaccio finale, reso completo dalla presenza di un diaframma che unisce un foot process all'altro.

Dal punto di vista patogenetico possiamo classificare le glomerulonefriti in 3 classi

1. Primitive: colpiscono primariamente il glomerulo renale;
2. Secondarie: la glomerulonefrite fa parte di una malattia sistemica che causa danno a diversi organi e apparati e tra questi il rene (es. LES);
3. Terziarie: sono ereditarie. Per difetti genetici nella sintesi della membrana basale o dei podociti si sviluppano delle malattie renali.

La patogenesi più frequente è immunologica, c'è poi quella tossica (farmaco causa direttamente danno glomerulare, soprattutto nei podociti), la dismetabolica come il diabete (alterazione dismetabolica che va a causare danno ai glomeruli) e mutazioni genetiche che colpiscono la sintesi della membrana basale o del rivestimento podocitario.

La patogenesi immunologica nasce da un'interazione tra una certa predisposizione genetica e fattori ambientali. Ad esempio pensiamo alla classica glomerulonefrite acuta post-streptococcica che nel bambino si sviluppa spesso a partire da infezioni tonsillari. La predisposizione genetica influisce in maniera determinante in questo caso: su 5000 bambini solo uno svilupperà questo tipo di patologia, gli altri 4999 no. La glomerulonefrite insorge quindi a partire da un fattore ambientale scatenante (antigeni batterici) che agisce su un individuo predisposto (spesso ci sono alterazioni a livello del sistema immune che favoriscono, al contatto con un antigene, una eccessiva produzione di anticorpi o immunocomplessi; questi vanno quindi a danneggiare il glomerulo).

Attraverso quali vie queste alterazioni immunologiche vanno a crear danno a livello glomerulare? 3 vie.

1. Deposizione nel glomerulo di immunocomplessi circolanti (IC): è la via più frequente. Gli IC già formati si depositano nel glomerulo, attivano il complemento, richiamano i mediatori dell'infiammazione e promuovono l'infiammazione in loco.
2. Formazione in situ, nel glomerulo, di immunocomplessi: in circolo sono presenti antigeni (Ag) e anticorpi (Ab) che circolano separatamente. Se gli Ag sono piccoli e con una certa carica -farmaci ad esempio- possono depositarsi spontaneamente e questo è facilitato dalla continua azione filtrante del rene (ogni sostanza presente nel sangue passa in continuazione per il rene: il 25% della gittata cardiaca passa dal rene). Gli Ag piccoli si possono bloccare a

livello del rivestimento epiteliale, stimolano la risposta anticorpale e gli immunocomplessi si formano direttamente a livello glomerulare.

3. Autoanticorpi contro la membrana basale dei glomeruli.

Gli immunocomplessi circolanti (IC) a seconda della loro grandezza e della loro carica possono depositarsi in diverse zone del glomerulo:

- a livello del mesangio se hanno PM maggiore; in questo caso daranno proliferazione mesangiale ed ematuria.
- a livello sottoendoteliale (tra endotelio e membrana basale); si avrà in questo caso ematuria e riduzione del filtrato glomerulare, in quanto la circolazione intracapillare viene alterata.
- a livello sottoepiteliale (nella membrana basale, verso l'esterno, sotto i foot processes); viene danneggiata la barriera di filtrazione, risulterà proteinuria e sindrome nefrosica.

A seconda di dove gli IC si depositano si avranno malattie diverse da un punto di vista fisiopatologico, clinico e prognostico.

Cerchiamo di capire come mai alcuni IC si depositano nel mesangio e altri in altre zone. Diversi sono i fattori che influiscono sulla probabilità di formazione degli IC, sulla possibilità che si depositino a livello renale e sulle lesioni che essi provocano:

- fattore emodinamico: i glomeruli sono dei filtri che ricevono un flusso sanguigno considerevole e bloccano alcune macromolecole plasmatiche (IC ad esempio) che quindi si possono depositare in sede glomerulare;
- Volume dell'IC;
- Carica elettrica dell'IC, perché la membrana è carica negativamente;
- Composizione dell'IC (il rapporto ag-ab);
- Peso Molecolare dell'IC;
- Tipo di Ab;
- Capacità di fissare il complemento da parte degli IC.

Questi sono i fattori che determinano la deposizione degli IC in un punto piuttosto che in un altro. I complessi costituiti da Ag e Ab in parti uguali o con un eccesso di Ab sono voluminosi e quindi sono captati dal sistema reticolo endoteliale prima di arrivare a livello glomerulare. Invece i complessi più piccoli, con un eccesso di Ag, sono più solubili, persistono nel circolo e tendono a localizzarsi nel glomerulo (soprattutto se hanno carica cationica); si depositeranno in sede mesangiale, sottoepiteliale o sottoendoteliale.

La formazione in situ di immunocomplessi. Si ha la circolazione separata delle due componenti. Prima circola l'Ag, viene bloccato a livello sottoepiteliale (l'ultima barriera) e stimola la risposta anticorpale a livello sottoepiteliale; gli immunocomplessi si formano sul posto.

Gli Ag possono essere:

ü batteri,

ü virus,

ü protozoi,

ü Ag autologhi (DNA, RNA , es nel LES),

ü Ag neoplastici: glomerulonefriti paraneoplastiche: il tumore ha degli Ag che provocano una risposta immunitaria, la quale spesso non è sufficiente ad arrestare il tumore, ma sufficiente per creare danno attraverso la formazione di immunocomplessi che vanno a depositarsi nel rene. Spesso la diagnosi di tumore si fa dopo la comparsa della malattia renale, che è un aspetto renale della sindrome paraneoplastica. Se in un soggetto di una certa età si sviluppa la sindrome nefrosica, andrò a considerare le ipotesi diagnostiche di cancro ai polmoni, allo stomaco, ai testicoli.

Autoab contro la membrana basale dei glomeruli.

Ipotesi 1: virus o tossici (idrocarburi, farmaci) provocano un danno diretto a livello dell'endotelio dei glomeruli. Quest'ultimo di modifica a livello antigenico a causa del danno, la membrana glomerulare non viene più riconosciuta come propria e quindi stimola la risposta anticorpale che va poi a colpire la membrana basale dei glomeruli.

Ipotesi 2 (ipotesi più frequente): il danno partirebbe a livello polmonare. Infezioni, tossici, idrocarburi danneggiano gli alveoli polmonari alterando la loro membrana basale; questo determina una stimolazione antigenica contro gli alveoli polmonari e si formano autoAb contro la membrana basale alveolare. Questi autoAb vanno a colpire anche la membrana basale dei glomeruli perché questa ha componenti biochimiche uguali a quella alveolare. Si parla di reazione crociata polmone-rene: si ha danno sia a livello degli alveoli polmonari che dei capillari glomerulari. Un esempio classico di questo è la sindrome di Goodpasture in cui inizialmente si ha un'emorragia polmonare massiva da alveolite emorragica e poi si sviluppa un'insufficienza renale a rapida evoluzione per Ab anti membrana basale.

Domanda: Il danno renale immunologico, in questo caso, è sempre secondario?

Risposta: No, no, c'è sempre un'alterazione della membrana basale alveolare o glomerulare che stimola una risposta anticorpale che va a creare danno.

Questi sistemi immunologici creano danno se c'è una **predisposizione genetica**. Ci sono diverse attività del nostro sistema immunologico che sono sotto controllo genetico: la sintesi e l'attività del complemento, la formazione di anticorpi, l'attività del sistema reticolo endoteliale (se è ipofunzionante o non funzionante gli IC non vengono captati ed eliminati). Vi sono tantissime altre funzioni immunologiche sotto il controllo genetico.

Sia che ci siano IC, sia che gli immunocomplessi si formino in situ, sia che ci siano ab anti membrana basale il meccanismo del danno è determinato da diversi fattori.

1. Attivazione del complemento: in topi geneticamente modificati o geneticamente predisposti che hanno una mancanza di alcuni fattori del complemento (C5, C9), anche se sono presenti immunocomplessi non accade niente. L'attivazione del complemento è il primo step attraverso cui gli immunocomplessi causano il danno.
2. Richiamo di cellule infiammatorie (PMN, monociti, piastrine) che producono a loro volta dei mediatori chimici.
3. Mediatori chimici (citochine, fattori di crescita, chemochine) contribuiscono all'amplificazione dell'infiammazione e al danno glomerulare, a cui consegue una lesione anatomica.

La sede principale del danno e le conseguenti manifestazioni cliniche dipendono da dove si è depositato l'immunocomplesso e da dove si avrà quindi il processo infiammatorio; saranno diversi a seconda che l'accumulo di immunocomplessi sia sottoendoteliale, sottoepiteliale o mesangiale.

Se vediamo l'immagine di un normale glomerulo vediamo arteriola afferente, gomito di capillari, arteriola efferente, le cellule mesangiali in genere sono 2-3 per sito mesangiale, si vede la capsula di Bowman e non c'è niente all'interno.

Quando poi si passa dal processo dell'infiammazione alla lesione istologica vera e propria, questi meccanismi immunologici determinano

ü essudazione: richiamo di PMN, monociti e macrofagi. Se voi guardate un glomerulo con una lesione essudativa vedete tutti i lumi capillari pieni di cellule, non sono più vuoti, e queste cellule sono polimorfonucleati e monociti; si ha un'infiammazione acuta nei capillari glomerulari.

ü proliferazione delle cellule glomerulari: cellule mesangiali o cellule endoteliali o cellule epiteliali che normalmente non sono proliferanti. Guardando un glomerulo con una proliferazione cellulare mesangiale notate che c'è un aumento numerico delle cellule mesangiali. Ci può essere inoltre una proliferazione extracapillare di cellule, al di fuori della matassa glomerulare, che distruggono completamente i glomeruli e nel giro di pochi giorni abbiamo insufficienza renale.

ü aumento della matrice mesangiale, sostanza che sta tra i capillari glomerulari. Talvolta ci può essere proliferazione mesangiale e aumento della matrice mesangiale: al microscopio vedremo un'espansione della parte viola –la matrice- colorata con Pas.

ü alterazioni della membrana basale: ispessimento, rotture, doppi contorni, rarefazione. Focalizziamoci ora sulle membrane basali: possono essere ispessite almeno di 3 volte lo spessore normale.

ü lesione dei podociti: o fusione o necrosi di queste cellule.

A seconda dunque del tipo di infiammazione e a seconda di dove questa si va a localizzare troveremo una o più di queste alterazioni istologiche. A volte queste sono contemporaneamente presenti, a volte no; in base a queste informazioni potremmo far diagnosi di diverse glomerulonefriti con diversi quadri clinico-umorali.

Le glomerulonefriti si dividono in primitive, secondarie ed ereditarie.

Per fare diagnosi prima si fa una valutazione clinico-laboratoristica del malato (anamnesi familiare, personale; esami di laboratorio (ad es, glicemia alle stelle, o anticorpi antinucleo hanno un particolare significato)). Prima capiamo in base a questi dati se la forma è primitiva o secondaria.

Se la forma è primitiva sono tantissimi i tipi di lesione glomerulare che possono determinarsi e per avere la diagnosi certa, sempre che non ci siano controindicazioni, è necessario eseguire una biopsia renale. In base alla lesione istologica documentata dalla microscopia ottica, a fluorescenza ed elettronica siamo in grado di fare una diagnosi precisa.

L'immunofluorescenza consiste nell'evidenziare con i metodi istochimici la deposizione a livello renale di Ig o di frazioni del complemento e la loro localizzazione. Per fare questo si prendono una serie di fettine (di campione biotico) e si pongono in presenza degli antisieri che non sono diretti contro un Ag bensì contro gli Ab (IgG, IgA o IgM o tutte tre in contemporanea), contro diverse frazioni del complemento (contro C2, C3, C4 per capire se è attivato e qual è la via attivata) e anche contro il fibrinogeno perché in alcuni casi si ha attivazione locale della coagulazione. Si ha prima incubazione delle fettine di tessuto, poi lavaggio. Se l'antisiero si lega al suo ligando, quando andate a porre il campione sotto al microscopio a fluorescenza si vede il marcatore di color verde.

Le informazioni che vi dà l'immunofluorescenza nella diagnostica delle pielonefriti sono molto importanti: se la patogenesi è immunologica, il tipo di patogenesi (immunocomplessi o autoAb) e dove sono depositati gli immunocomplessi (sottoendotelio, sottoepitelio, mesangio).

Se la patogenesi è da immunocomplessi troveremo degli agglomerati grandi, dei granuli, che si possono trovare a livello del mesangio, del sottoendotelio o del sottoepitelio.

Se invece ci sono autoAb contro la membrana basale glomerulare troveremo una linea verde che consiste nella membrana basale attaccata dall'Ab. Si parla in questo caso di immunofluorescenza lineare che si estende lungo tutta la membrana basale glomerulare.

Ci possono essere IgA depositate a livello del mesangio oppure la deposizione si può avere sui capillari glomerulari e in particolare in zona sottoepiteliale.

Osservando altri vetrini vediamo una deposizione sempre a livello dei capillari glomerulari ma più intenamente, in zona sottoendoteliale.

Quindi possiamo avere 3 casi in cui la glomerulonefrite è scatenata da immunocomplessi: nel primo caso la deposizione è a livello mesangiale, nel secondo sottopiteliale, nel terzo sottoendoteliale. Dobbiamo aspettarci in questi 3 casi 3 quadri istologici diversi e 3 diverse patologie.

Domanda: Si riesce a distinguere se gli immunocomplessi sono IC o formati in loco?

Risposta: No, non riesci. Noi sappiamo che quelli formati in situ sono però lungo la parete del capillare glomerulare.

(commenta una slide, ndr)

Se voi guardate poi quest'altra immagine, sembra che tutta la membrana basale sia colorata con un pennarello verde: è la classica positività da autoAb anti membrana basale glomerulare. Alla visione di un tale quadro di immunofluorescenza avete già fatto la diagnosi. Il quadro istologico è gravissimo e non vedremo più lo spazio bianco della camera di Bowman al microscopio; questo è tipico delle forme più aggressive.

Quando vediamo granuli a livello della parete sottocapillare saranno immunocomplessi sottocapillari, se si vede tutta la parete capillare è verde avremo autoAb.

Abbiamo detto che le lesioni possono essere diverse (essudazione, proliferazione cellulare, aumento della matrice mesangiale, alterazioni della membrana basale, lesione dei podociti) e delle varie combinazioni di queste lesioni abbiamo diversi quadri di patologie glomerulari che hanno diverse definizioni. Le glomerulonefriti primitive vengono stabilite grazie alla microscopia ottica, elettronica e a fluorescenza. Queste possono essere classificate in:

- lesioni glomerulari minime;
- lesioni glomerulari focali e segmentali: sono colpiti solamente alcuni glomeruli e questi che vengono danneggiati lo sono solo in una parte;
- lesioni glomerulari diffuse: tutti i glomeruli sono colpiti e lo sono in maniera diffusa.

Le forme più frequenti sono:

P la glomerulonefrite membranosa;

P la nefropatia da IgA: questa può non avere una definizione istologica, ma di immunofluorescenza. Normalmente le nefropatie da IgA hanno tutte una definizione istologica (proliferativa, membranosa, sclerosi);

P glomerulonefrite proliferativa mesangiale;

P glomerulonefrite membrano-proliferativa;

P glomerulonefrite proliferativa extracapillare: va a distruggere i glomeruli;

P glomerulonefrite proliferativa endocapillare.

La glomerulonefrite più frequente è la nefropatia da IgA (il 30% delle biopsie dimostra questo quadro istologico), seguita dalla glomerulonefrite membranosa (25%), dalla sclerosi focale, dalla forma mesangiale, dalle lesioni minime, dalla membrano-proliferativa e le altre a seguire.

Lesioni glomerulari minime: esaminando la biopsia renale di questi pazienti con la microscopia ottica trovate dei glomeruli normali o quasi normali. Tenete presente che dal punto di vista clinico le lesioni glomerulari minime a volte danno una sindrome nefrosica con proteinurie di 20-30g, una forma veramente importante. Facendo la biopsia, di fronte a un quadro clinico così eclatante vedete dei glomeruli normali alla microscopia ottica, da qui il nome di lesione glomerulare minima. Se fate immunofluorescenza la trovate negativa, non c'è deposizione di immunoglobuline e non c'è attivazione del complemento. La microscopia elettronica è l'unica che rivela le alterazioni presenti,

cioè la fusione dei processi pedicillari. Noi sappiamo che normalmente il podocita sulla membrana basale si connette con delle estroflessioni, dette foot process o processi pedicillari. Questi si presentano al microscopio come “dentini di pettine” uno separato dall’altro, permettono così la permeabilità e la selettività della membrana basale (impedisce il passaggio di proteine di PM superiore a quello dell’albumina). In questa patologia l’unica alterazione che vedremo sarà la *fusione dei processi pedicillari* e la scomparsa dei “dentini di pettine”. La perdita di proteine è proprio causata dalla scomparsa di questi ultimi, quindi si ha un’alterazione importante della permeabilità. Non è morta la cellula epiteliale, è l’architettura che è scomparsa e questo determina una perdita enorme di proteine.

L’ipotesi patogenetica è che vi siano dei virus o delle altre sostanze che alterano i linfociti T. Questo determina un’aumentata produzione di linfocine che aumentano e alterano la permeabilità della membrana basale e causano una perdita delle cariche elettriche della stessa. Con una colorazione all’Argento Colloidale possiamo vedere dove normalmente sono collocate le cariche elettriche: sui podociti, nel centro della membrana basale e in parte sul rivestimento endoteliale. Perdendosi le cariche elettriche negative del rivestimento endoteliale (normalmente separate tra loro per la repulsione delle cariche negative), si ha una fusione dei processi pedicillari. Se infatti iniettiamo nell’animale da esperimento delle sostanze che fanno perdere le cariche negative, si verifica una perdita di cariche negative a livello della membrana basale e una conseguente fusione dei podociti; segue una proteinuria importante.

Glomerulosclerosi focale segmentale: sono colpiti solamente alcuni glomeruli e questi che vengono danneggiati lo sono solo in una parte. In microscopia ottica si notano delle zone di sclerosi focali e segmentali. Per sclerosi si intende una massa di materiale sclerotico che ingloba le anse capillari in un certo punto e può aderire alla capsula di Bowman. Spesso le aree di sclerosi sono poco visibili alla microscopia ottica e che interessano solo pochi glomeruli, ma la microscopia elettronica ci fa capire che il quadro è piuttosto grave. La prognosi è infatti molto infausta; è tra le più severe forme di glomerulonefrite.

All’immunofluorescenza troveremo dei depositi di Ig, normalmente IgM, e C3. La sede di deposizione è la stessa in cui troviamo la sclerosi alla microscopia ottica. Questo vuol dire che queste zone in cui sono presenti Ig non sono espressione di un danno immunologico, bensì di un’alterazione della permeabilità capillare in quel punto per cui le IgM (le immunoglobuline a più alto PM) si depositano in quel punto. Sono quindi un marcatore del danno sclerotico e possono aiutare nella diagnosi. Infatti, essendo una forma focale e segmentale, potete anche trovare un vetrino in cui quei 7-8 glomeruli che ci sono risultano normali, però se in fluorescenza trovate questa lesione questo è di grande aiuto nella diagnosi.

Il corrispettivo clinico della glomerulosclerosi focale e segmentale è grave e in microscopia elettronica si trova una *fusione e necrosi dei podociti* e distacco di questi dalla membrana basale. La situazione è molto grave perché i podociti non possono essere rigenerati dopo essersi staccati dalla membrana; quest’ultima perde la sua funzione.

Il podocita ha anche un citoplasma alterato. Questa cellula può essere alterata per mutazioni genetiche: geni che sintetizzano la nefrina, la podocina, il CDDUAP, la alpha-actinina 4, proteine che fanno parte del citoplasma dei podociti e del diaframma e sono quindi parti fondamentali della barriera di filtrazione glomerulare. Se queste proteine sono alterate noi avremo “un palazzo costruito su delle fondamenta che prima o dopo cederanno”, i podociti soffrono. In altri casi ci possono essere

o linfocine,

o virus: HIV può dare una glomerulosclerosi focale drammatica, in cui il virus danneggia direttamente i podociti, le cellule epiteliali renali; i parvovirus; il virus SV40.

o farmaci: adriamicina, puromicina, eroina, pamidronato (usato per l'osteoporosi, ma è tossico per il rene. Prima di ogni somministrazione assicurarsi che non sia presente proteinuria, in tal caso non va somministrato), tossici ambientali.

Questi danneggiano la cellula epiteliale nel suo citoplasma, non i foot process. Questo comporta la morte della cellula che si distacca dalla membrana basale. Si ha la perdita del segmento esterno di quest'ultima e consegue elevatissima proteinuria. La membrana basale è "denudata", si affloscia, si corruga, si ha proliferazione della matrice extracellulare e si formano aree di sclerosi dovute al collasso della membrana e alla formazione di materiale extracellulare là dove c'era la struttura del glomerulo vero e proprio. Ma alla base di tutto questo c'è il danno dovuto alla necrosi podocitaria e al loro distacco. Queste forme sono in genere progressive verso l'insufficienza renale. Differiscono quindi dalle lesioni minime dove la fusione podocitaria è reversibile.

Lezione di Nefrologia del 10/3/2014 (1)

Sbobinatore: Colombini Manuel. Revisore: Meneghello Veronica.

Argomento: Glomerulonefriti Primarie e Secondarie.

Professore: .

Argomento: Glomerulonefriti Primarie e Secondarie

Nefrologia 10/03/2014

Sbobinatore: Manuel Colombini

Revisore: Meneghello Veronica

Prof. Lupo

Glomerulonefriti Primarie

Glomerulonefrite Membranosa

La glomerulonefrite membranosa è caratterizzata, come dice il nome stesso, da un ispessimento della membrana basale della membrana glomerulare. Non c'è proliferazione bensì ispessimento, il

quale risulta da attività immunologica che si innesca per la deposizione di immunocomplessi a livello sotto epiteliale.

Se noi osserviamo il preparato a microscopia ottica vedremo ispessimenti più o meno accentuati della membrana basale dei capillari; osservando il preparato in immunofluorescenza vedremo invece dei depositi granulari (da immunocomplessi) lungo le pareti dei capillari in sede sotto epiteliale, formati generalmente da IgG e frazione C3 del complemento. Con la microscopia elettronica si può confermare la presenza di questi depositi sotto epiteliali e si vedono delle lesioni "spikes" (che vuol dire dentini, come quelli del pettine *NdR letteralmente sarebbe punte/spine*) della membrana basale glomerulare.

La malattia evolve in quattro stadi, è quindi dinamica. Nel primo stadio l'unica alterazione presente è il depositarsi di questi immunocomplessi a livello sotto epiteliale, ma la membrana basale mantiene ancora lo stesso spessore (una biopsia di glomerulonefrite membranosa al primo stadio alla microscopia ottica vedremo presenterà dei glomeruli normali, solamente immunofluorescenza e microscopia elettronica mostreranno le lesioni). Al secondo stadio le lesioni si cominciano a vedere anche al microscopio ottico, sia perché sono di maggiore dimensioni, sia perché la membrana basale inizia a formare questi "spikes", queste estroflessioni che si formano tra deposito e deposito. Dal terzo stadio la membrana basale si inspessisce (fino a più del doppio del normale). Al quarto stadio i depositi si stanno riassorbendo ma la membrana basale permane alterata.

Questa malattia è la classica malattia da immunocomplessi granulari depositati a livello sotto epiteliale. Ma come si formano gli immunocomplessi? Ci sono tre possibilità:

1. (*A sulle slide*) In circolo sono presenti immunocomplessi di piccole dimensioni con carica positiva che vanno a depositarsi a livello sotto epiteliale, sotto i foot-process.
2. (*C sulle slide*) Formazione in situ di immunocomplessi, dati dalla circolazione dell'antigene che si deposita a livello sotto epiteliale, stimola la formazione anticorpale, l'anticorpo trova l'antigene in situ e si forma quindi immunocomplesso (fra antigene circolante e anticorpo prodotto come sua reazione).
3. (*B sulle slide*) Formazione di immunocomplessi in situ da anticorpi diretti contro antigeni dei podociti. Si è visto negli ultimi anni infatti che alcuni antigeni dei podociti possono essere antigenicamente stimolanti e portare quindi alla formazione di anticorpi nei confronti di questi componenti. Sembra esistere la possibilità di dosare gli anticorpi contro questi antigeni podocitari e quindi si potrebbe avere una diagnosi di laboratorio senza arrivare per forza alla biopsia renale.

Gli immunocomplessi in ogni caso si depositano a livello sotto epiteliale.

Al primo stadio se si effettua una biopsia il glomerulo è normale, non c'è alcuna alterazione, ma se la stessa biopsia si osserva in immunofluorescenza a livello delle pareti capillari vi sono depositi di immunocomplessi, dei granuli, quindi anche il primo stadio non è una lesione minima ma una vera e propria malattia da immunocomplessi a livello della membrana basale. La stessa biopsia osservata con microscopio elettronico permette la conferma della presenza di questi immunocomplessi a livello sotto epiteliale.

Nel secondo stadio la membrana basale reagisce formando questi "spikes" e si possono vedere già a microscopia ottica delle membrane basali più spesse. Con delle sezioni particolari si possono anche vedere gli "spikes" (rassomigliano ai dentini di un pettine, tra un dente e l'altro del pettine sono presenti gli immunocomplessi). Con immunofluorescenza la deposizione di immunocomplessi è diffusa, interessa tutte le pareti dei capillari con granuli di dimensioni maggiori rispetto allo stadio

uno (date da IgG e C3), ben distanziati l'uno dall'altro. Con microscopia elettronica la membrana basale forma appunto gli "spikes" tra i quali si vedono gli immunocomplessi.

Agli stadi finali la membrana basale ha un spessore doppio, quasi triplo, rispetto al normale e inoltre si vedono depositi ormai inglobati nella parete dei capillari glomerulari. L'ispessimento è molto elevato e fa sì che vengano inglobati gli immunocomplessi.

Glomerulonefrite extracapillare

E' una forma diffusa e molto grave, extracapillare perché vi è proliferazione cellulare al di fuori dei capillari stessi, generalmente tra i capillari e la capsula di Bowman, che porta alla distruzione dei capillari. Il glomerulo risulterà normale per buona parte ma tra la matassa glomerulare e lo spazio di Bowman una proliferazione di cellule che formano una struttura chiamata "semiluna", per il suo aspetto. Tutto il glomerulo, progressivamente, risulterà sede di questa proliferazione extracellulare che occlude tutto lo spazio di Bowman e distrugge la matassa glomerulare. Non si parla più di "semiluna" bensì di proliferazione extracapillare "circonferenziale", perché colpisce l'intera circonferenza del glomerulo. Si tratta di forme gravissime di glomerulonefrite e nel giro di pochi giorni, una volta distrutti interamente i glomeruli, la funzione renale viene completamente persa.

Il prof mostra poi delle slide con immagini al microscopio con esempi di glomeruli con proliferazione a "semiluna", in una delle slide vi è una zona colorata di "rosso vivo" che il prof dice essere una zona di necrosi, in cui i capillari glomerulari sono necrotici.

Ma come si formano queste semilune? E cosa sono? Un tempo si pensava fossero cellule della capsula epiteliale che proliferavano ma in realtà si è visto che non è proprio così. La lesione inizia da una necrosi pre-esistente a livello dei capillari glomerulari, ciò porterà a fuoriuscita di plasma dai capillari nella capsula di Bowman, innesco dei meccanismi della coagulazione che stimola la proliferazione delle cellule epiteliali e richiama in sede anche molto macrofagi e fibroblasti. Le lesioni quindi non sono costituite solo da cellule epiteliali ma anche fibroblasti e macrofagi, che sono stati reclutati come conseguenza della rottura del capillare glomerulare con fuoriuscita di sostanze pro-infiammatorie ed attivazione di meccanismi quali la coagulazione. Questa lesione poi evolverà diventando sclerotica, senza cellule, costituita di solo materiale fibroso.

A conferma che spesso in questa malattia c'è una reazione del meccanismo della coagulazione si vede per esempio come nei glomeruli, a livello della semiluna, c'è anche una deposizione di anti-siero anti-fibrinogeno, che segnala l'attivazione di meccanismi coagulativi.

Glomerulonefrite Proliferativa Endocapillare

Il nome stesso ci dice che in questo caso la proliferazione avvenga nel lume dei capillari. Nei glomeruli normali nel lume capillare non dovrebbe esserci nulla, mentre in un glomerulo affetto da questa malattia si possono notare delle lesioni proliferative all'interno del lume dei capillari intraglomerulari, date da cellule proliferanti. Alla biopsia si può osservare come solo pochi dei lumi capillari sono rimasti pervi, mentre la maggior parte sono occlusi da cellule. Se si osserva la stessa biopsia come ingrandimenti maggiori si noterà come alcune cellule hanno due nuclei, quindi alcune di queste cellule sono Polimorfo Nucleati e ciò suggerisce che questa lesione è una lesione acuta classica (perché PMN e Macrofagi sono cellule dell'infiammazione acuta).

Si tratta anche in questo caso di una malattia da immunocomplessi e rappresenta l'equivalente clinico della glomerulonefrite acuta, immunocomplessi quasi sempre formati da IgG e C3 depositati in un capillare (e talvolta nel mesangio) ma, diversamente dalla glomerulonefrite membranosa, i depositi sono di dimensioni maggiori e più lontani gli uni dagli altri, inoltre la membrana basale non è alterata. L'alterazione è dentro i capillari, nel loro lume.

Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa

Questa forma non è particolarmente frequente fra le diverse glomerulonefriti. Con questo termine si intendono due malattie con lo stesso quadro alla microscopia ottica, ma che in realtà sono completamente diverse. Si presenta con una lesione alla membrana basale accompagnata da una proliferazione, che interessa prevalentemente le cellule mesangiali. *Il professore parla con uno studente facendo cenno ad uno schema contenente le frequenze delle diverse glomerulonefriti, non si riesce a sentire nulla.* Alla microscopia ottica si vedrà un glomerulo compromesso con aumento di matrice mesangiale, un aumento di cellule mesangiali e anche un ispessimento delle membrane basali. L'aspetto di queste lesioni è caratteristico e definito "*a doppio contorno*".

Si tratta comunque di due diverse forme di Glomerulonefrite Membrano-Proliferativa che possono essere distinte con tecniche di immunofluorescenza o con la microscopia elettronica:

- *Tipo I o "a depositi sotto endoteliali"*, la più frequente, è una classica malattia da immunocomplessi, generalmente legata ad infezioni croniche, con la formazione di depositi in sede mesangiale e sotto endoteliale
- *Tipo II o "a depositi densi intramembranosi"*, non è malattia da immunocomplessi, bensì è legata ad alterazioni congenite del sistema del complemento.

La *Tipo I* risulta dall'attivazione del complemento attraverso la via classica. Qui all'immunofluorescenza si troveranno depositi sotto endoteliale di IgG e IgM, C3 e C4 del complemento. In microscopia elettronica si troveranno depositi sia nel mesangio che nel sotto endotelio con lesioni "*a doppio contorno*" della membrana basale. Le lesioni sono chiamate così perché l'ispessimento della membrana basale non è dovuto ad un ispessimento della membrana stessa, quanto piuttosto ad un' infiltrazione di matrice e di cellule mesangiali nel sotto endotelio, tra il versante interno e quello esterno della membrana basale, portando quindi ad un distacco delle due porzioni della membrana, con un aspetto anche definito a "*binari*". Ciò crea un ispessimento dovuto all'insinuarsi della matrice e delle cellule mesangiali. Gli immunocomplessi vanno dall'esterno verso l'interno, sia a livello del mesangio sia sulle pareti capillari, sono complessi di grandi dimensioni formati da IgG, IgM, C3 e C4. Alla microscopia elettronica colorata con argento si vede molto bene come la membrana basale sia sempre dello stesso spessore, ma sdoppiata, con infiltrazione tra la sua porzione interna e quella esterna.

La *Tipo II* mostrerà alla microscopia ottica un quadro molto simile, con una divisione leggermente meno accentuata della membrana basale. Osservando però il preparato con l'immunofluorescenza non si troveranno immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) né complemento (C1, C4) bensì si troverà solamente C3, in tutti i glomeruli, sia nel mesangio che sulle pareti dei capillari glomerulari. Alla microscopia elettronica, quindi, non si troveranno depositi immunologici elettrondensi, ma dei depositi scuri "*nastriiformi*" nella membrana basale vera e propria, formati da C3. Alla microscopia ottica quindi l'aspetto è molto simile alla Tipo I, con le stesse caratteristiche. In microscopia elettronica si nota la parte centrale della membrana basale essere più scura, per questi si definiscono "*depositi densi intramembranosi*", quasi come se ci fosse un nastro scuro nel contesto

della membrana basale vera propria. Non è ancora chiaro quali sostanze compongano realmente questo nastro scuro, si sa solo che non vi sono immunocomplessi e che vi è un'attivazione del complemento tramite la via alterna da parte di un "*fattore nefritico*", il quale è un auto-anticorpo IgG diretto contro l'enzima C3 convertasi della via alterna del complemento. Il "*fattore nefritico*" si lega alla C3 convertasi bloccandone l'inattivazione, portando ad una continua attivazione della via alternativa del complemento. Questi pazienti infatti se vengono sottoposti ad un dosaggio dei componenti del complemento risultano essere sempre poveri, o addirittura privi, del C3 per via del suo elevato consumo tramite la via alternativa. Non si è però ancora capito come questa continua attivazione della via alternativa del complemento si correli con queste lesioni nastriformi a livello della membrana basale.

Nefropatia da IgA

Rappresenta la glomerulonefrite più diffusa in assoluto, caratterizzata da una variabilità sia nella sua eziopatogenesi sia nei suoi possibili quadri istologici. Può esordire con anomalie urinarie isolate, con ematuria macroscopica o addirittura con insufficienza renale acuta. Variabile è anche la lesione osservabile al microscopio ottico, con quadri quasi normali o quadri di proliferazione extra-capillare con necrosi. Ma cosa accomuna allora le diverse forme di questa malattia? In tutti questi casi si può trovare con una biopsia a livello dei glomeruli una deposizione diffusa di IgA, che danno il nome alla malattia. Le malattie viste sinora sono denominate in base alla lesione osservabile alla microscopia ottica mentre questa è nominata a seguito della lesione che si riscontra in diagnosi. Il quadro di immunofluorescenza quindi accomuna tutte le forme di questa malattia.

Il classico esordio della malattia è indubbiamente quello dell'ematuria macroscopica recidivante, con cui si intende il perdurare per 1-2 giorni di ematuria (urine rossastre, molto scure) che poi scompare, ricomparendo entro 6-12 mesi in maniera apparentemente casuale. L'altro esordio frequente è quello delle anomalie urinarie isolate, cioè ematuria microscopica con modesta proteinuria, che passa inosservata al paziente a meno che non venga fatto un esame delle urine. Talvolta può esordire anche come sindrome nefrosica acuta o come forma rapidamente progressiva di insufficienza renale acuta.

L'ematuria macroscopica recidivante è quella che caratterizza maggiormente questa glomerulonefrite, e a volte è associata con *infezioni orofaringee*, non le classiche tonsilliti, ma semplici faringiti o "mal di gola", inoltre è contemporanea o massimo a distanza di qualche giorno dall'infezione orofaringea (mentre nella glomerulonefrite acuta post-streptococcica ci vogliono due settimane di latenza, perché è una malattia da immunocomplessi che richiede quindi formazione e deposizione degli stessi). Dal punto di vista clinico, quindi, un paziente che riferisce di aver avuto mal di gola e poi dopo qualche giorno aver urinato scuro si tratterà di una nefropatia da IgA, se invece vi dice che il mal di gola è stato 15-20 giorni prima allora si potrebbe trattare di glomerulonefrite post-streptococcica.

Un'altra caratteristica è che dura massimo 2-3 giorni e poi si risolve, e talvolta, essendo legata ad un'inflammatione acuta del rene, è accompagnata da *dolori lombari*, i pazienti riferiscono "male ai fianchi". Questo è importante e va tenuto in considerazione perché un tempo dolore ai fianchi unito ad ematuria macroscopica recidivante veniva associato a neoplasia e i pazienti venivano sottoposti a nefrectomia preventiva, senza essercene un reale bisogno.

Possono esserci anche altri stimoli che scatenano l'ematuria macroscopica come infezioni delle vie urinarie, influenza o altre malattie virali, vaccinazioni, esercizio fisico, tonsillectomia. Si tratta per lo più di stimoli molto diversi tra loro.

Alla microscopia ottica si possono trovare diversi quadri come modesta proliferazione del mesangio o più diffusa, può esserci anche necrosi dei glomeruli, possono esserci semilune e persino proliferazione extra-capillare. Grande variabilità nelle lesioni. *Il professore mostra una slide con quattro biopsie di quattro diversi pazienti, estremamente diverse le une dalle altre, per dimostrare la grande variabilità delle lesioni.*

La patologia renale di questi soggetti è legata ad un'alterazione immunologica delle IgA e ciò è dimostrato anche da molti dati di laboratorio. Nel 50% dei soggetti le IgA sono aumentate se si dosano le Ig sieriche, e osservando la struttura molecolare delle IgA si nota che in un'elevata percentuale di questi soggetti vi è un'alterata glicosilazione. Quindi una parte dell'IgA ha una combinazione di aminoacidi e proteine diverse. Queste IgA sono normalmente prodotte in eccesso e alterate nella loro composizione biochimica. Ciò confermerebbe una possibile origine genetica nel metabolismo delle IgA, alcuni pensano che vi sia una predisposizione nei confronti di stimoli semplici (batteri, virus e persino antigeni alimentari come cioccolato o fragole) a reagire con una maggiore produzione di IgA, alterata nella loro struttura, che si depositano a livello mesangiale. Non è quindi una malattia con immunocomplessi, costituiti da anticorpo e antigene uniti, ma una malattia renale data dalla deposizione diretta di IgA a livello mesangiale. È la stessa IgA che si deposita a livello del mesangio, perché prodotta in eccesso e alterata a livello della sua composizione, deposizione aiutata dal fatto che a livello mesangiale esistono dei recettori che possono intercettare direttamente la IgA.

Glomerulonefriti Secondarie

Per glomerulonefriti secondarie si intendono malattie parte di una malattia sistemica, che interessa l'intero organismo o più organi. Per cui queste malattie non si classificano e non si denominano in base alla lesione istologica ma in base alla malattia sistemica o all'infezione che le ha prodotte.

Esempi di *malattie sistemiche* sono Lupus Eritematoso Sistemico (che da nefropatia lupica), Porpora di Schonlein-Enoch, la sindrome di Goodpasture (malattia da autoanticorpi che colpisce polmone e rene con anticorpi contro la membrana basale glomerulare), Artrite Reumatoide, Sarcoidosi, Vasculiti. Anche nelle *disproteidemie* e nelle *paraproteinemie* possono esserci glomerulonefriti, come nel mieloma, nell'amiloidosi, nella gammopatie, nella malattia da deposito di catene leggere. Tutte malattie del midollo con alterazione di produzione di Ig. Si possono sviluppare anche nel corso di alcune *malattie infettive* come endocarditi, sepsi, infezioni viscerali, infezioni protozoarie (per esempio in Africa la sindrome nefrosica più diffusa è quella da Malaria), infezioni virali (HBV, HCV, HIV). Possono anche essere associate a *neoplasie* di solito dell'apparato respiratorio, digerente, ma anche linfomi o leucemie. Infine possono essere legate al *diabete mellito*, classica malattia metabolica.

Nefropatia Lupica

È la più frequente tra le glomerulonefriti secondarie da malattie sistemiche e nel corso del Lupus stesso l'interessamento renale è abbastanza frequente. All'esordio del LES nel 30-50% dei soggetti vi sono segni di danno renale e durante la storia naturale di LES il 70-90% dei pazienti vengono coinvolti i reni. La nefropatia lupica è una classica malattia legata alla formazione di immunocomplessi che si formano durante il LES per una serie di alterazioni legate alla malattia stessa. Nel LES si formano infatti auto anticorpi contro diversi antigeni dei normali costituenti delle cellule (antigeni di proteine nucleari, contro il DNA, delle membrane...) che portano alla formazione di immunocomplessi sia in situ, nel glomerulo (perché anche le membrane basali possono rappresentare un antigene), sia circolanti. Gli immunocomplessi circolanti in base alla loro dimensione (grandi, medi o piccoli) possono depositarsi a livello mesangiale, extra-capillari, sotto-endoteliali o sotto-epiteliale.

La nefrite lupica si può quindi dividere in diverse classi in base al luogo in cui si depositano gli immunocomplessi:

- *Classe I o Minima*: il rene è normale, senza alcuna deposizione.
- *Classe II o Mesangiale Proliferativa*: è la meno grave con depositi a livello mesangiale (come avevamo visto per le IgA quindi).
- *Classe III o Proliferativa Focale e Segmentaria*: con depositi di grandezza e composizione diversa che sono mesangiali, ma in alcuni punti anche sotto-endoteliali.
- *Classe IV o Diffusa*: la più grave di tutte sia dal punto di vista istologico che clinico, in tutto il glomerulo, in tutte le sedi vi è deposizione di immunocomplessi. Ci saranno depositi sotto-endoteliali, nella membrana basale, sotto-epiteliali o extra-capillari.
- *Classe V o Membranosa*: sebbene sia l'ultima non è la più grave, qui la deposizione è solamente sotto-epiteliale (ricorda quindi la Glomerulonefrite Membranosa).

Il prof mostra una slide riassuntiva con un disegno che mostra le sedi di deposizione degli immunocomplessi nelle diverse forme di nefropatia lupica.

La classe II, che abbiamo detto avere depositi solamente mesangiali normalmente IgG e C3, si mostra alla microscopia ottica come una malattia solo mesangiale con aumento della matrice mesangiale e delle cellule del mesangio; anche in microscopia elettronica si vede un aumento di cellule e matrici mesangiali. La classe III, mesangiale ma in parte anche sotto-endoteliale, si vede al microscopio ottico come la classe II se non per la presenza in alcuni glomeruli di proliferazione intra o extra capillare e in alcuni persino necrosi. La classe IV, è la più grave con proliferazione cellulare intra ed extra capillare, necrosi, alterazione della membrana basale e del mesangio, all'immunofluorescenza mostra depositi nel mesangio, nel sotto endotelio e nella membrana basale (che hanno aspetto rigido chiamato ad "*ansa di cannocchiale*"). L'aspetto rigido della membrana basale è dato dal fatto che in quei punti vi sono depositi in tutte le zone (mesangio, sotto-endotelio, sotto-epitelio, membrana basale), per cui la membrana diventa come "paralizzata". Qui si trovano IgG, IgA, IgM quindi nelle varie zone troviamo immunocomplessi diversi con frazioni antigeniche e anticorpali diverse, ma anche C3, C4 quindi attivazione della via classica del complemento ad opera degli immunocomplessi. *Il prof mostra un'altra biopsia contenente depositi in quattro sedi diverse per dimostrare come possano diventare rigide le membrane basali.* La classe V ricorda la glomerulonefrite membranosa, con ispessimento delle membrane basali con spikes e depositi sotto-epiteliali che all'immunofluorescenza mostra IgG e C3 a livello delle pareti dei capillari.

La frequenza di queste è variabile, ma la più diffusa 40-60% è la forma proliferativa diffusa, la forma focale (lesioni più gravi mesangiali) è la seconda più diffusa. Come esordisce la nefrite

lupica? Esordisce in maniera diversa in base alla classe coinvolta come sindrome nefrosica, come anomalia urinaria (se si tratta di classe II), come forma rapidamente progressiva (se si parla di classe III o IV).

Sindrome di Schonlein-Enoch

Si tratta di una patologia sistemica (che prende il nome dai medici che per primi la descrissero) che interessa prevalentemente i bambini, ma talvolta anche gli adulti, caratterizzata da interessamento di cute, articolazioni, intestino e reni. A livello della cute si presenta come una porpora, a livello delle articolazioni vi sono artralgie (soprattutto alle articolazioni maggiori), a livello addominale è molto importante e grave con addome acuto e persino con melena (che può essere problematica in diagnosi differenziale), il rene è interessato nel 50-70% dei casi. A livello cutaneo colpisce soprattutto sedere, radice delle cosce e gambe con lesioni maculo-papulose eclatanti, talvolta persino necrotiche.

Ma cosa scatena questa sindrome? Anche in questo caso sembra essere coinvolto il metabolismo delle IgA che però questa volta si depositano anche a livello dei piccoli vasi (determinando danni a livello di intestino cute e articolazioni), c'è una predisposizione genetica ma resta comunque scatenata da antigeni alimentari, farmaci, vaccinazioni, infezioni batteriche o virali. C'è un eccesso di produzione di IgA con formazione di immunocomplessi che però questa volta danno una vasculite sistemica che si manifesta con dolore, melena, porpora e petecchie. L'interessamento renale, come avevamo visto per la nefropatia da IgA classica, può avere diversa gravità da ematuria micro o macroscopica, sindrome nefrosica, sindrome nefritica fino alla possibilità di insufficienza renale di rapida evoluzione. Alcuni bambini saranno quindi più fortunati e soggetti a semplice ematuria microscopica, che passerà inosservata e si auto risolverà (in quanto la sindrome di Schonlein-Enoch è a manifestazione acuta) mentre altri bambini potranno addirittura essere costretti a ricorrere a dialisi. Stessa cosa è osservabile a livello bioptico con glomeruli in cui vi è un lieve aumento di matrice extra-mesangiale fino a casi in cui vi è proliferazione intra o extra-capillare. Anche qui ciò che si riscontra è deposizione diretta delle IgA a livello del glomerulo. In casi più gravi possono formarsi grandi lesioni a forma di "*semiluna*" che danneggiano estesamente il glomerulo.

Crioglobulinemia

Nel siero di questi pazienti si troveranno delle Ig che precipiteranno al freddo, a temperature di circa 4°C (da cui il prefisso "*crio-*"), in quanto risultato di un'unione anomala di più Ig. Se si preleva ed osserva il crioprecipitato (che si ottiene lasciando al freddo il siero) si nota come questo potrà essere composta da 3 tipi diversi di Crioglobuline:

- *Tipo 1*: una singola Ig monoclonale, che può essere IgG, IgA, IgM o Bence-Jones. È caratteristico delle malattie linfoproliferative.
- *Tipo 2*: ci sono due Ig, che sono una IgG che può legare un IgM monoclonale con attività anti-IgG. Si tratta quindi di un immunocomplesso in cui l'antigene è costituito da una IgG stessa, cui si lega l'IgM specifica. Caratteristica di epatiti C e malattie linfoproliferative.
- *Tipo 3*: vi sono due Ig entrambe policlonali che si uniscono e precipitano. Caratteristica anche qui dell'epatite C, in malattie immunologiche e talvolta presente senza apparenti manifestazioni.

Il Tipo 2, in cui abbiamo IgM monoclonale verso IgG, è quello che più facilmente interessa il rene. Qui la crioglobulina è rappresentata da un immunocomplesso di dimensioni cospicue che circola e precipita, sia nei piccoli vasi (dando segni sistemici quali febbre, artralgie, mialgie, interessamento di cuore e cervello...) sia nei glomeruli (dove è responsabile di nefrite). Per cui in questa malattia avremo sintomi extra-renali e renali. I sintomi extra-renali sono importanti quando si fa l'anamnesi del paziente, vanno indagati, sono aspecifici ma tendono a richiamare l'attenzione su un'inflammatione generale sistemica (che potrebbe anche essere scambiato per un tumore), i pazienti riferiscono di essere astenici da molti mesi, di avere algesia migrante, mialgia, febbricola, possono comparire inoltre delle lesioni cutanea come porpora (soprattutto agli arti inferiori), epatosplenomegalia, dolore addominale e neuropatia periferica. Tutti questi sono possibili segni extra-renali che esprimono il precipitare delle crioglobuline nei vasi del Sistema Nervoso Periferico, della cute, dell'addome. La frequenza di questi sintomi in 100 pazienti con interessamento renale ci dice che il 66% presenta porpora, il 40% artralgia, febbre, neuropatia e astenia, la porpora quando è interessato il rene è sicuramente la più frequente e colpisce soprattutto alla radice delle cosce e agli arti inferiori. Effettuando una biopsia cutanea a questi pazienti si vedrà una vasculite dei vasi del derma. Questa vasculite però si potrebbe trovare anche a livello del cuore, del SNP e dei vasi gastroenterici.

L'interessamento renale si manifesta in maniera varia anche in questo caso. Il 33% presenta anomalie urinarie isolate, il 17% sindrome nefritica acuta, il 21% sindrome nefrosica, il 18% insufficienza renale cronica e l'11% insufficienza renale acuta. Eseguendo una biopsia ad un soggetto con crioglobulinemia si troveranno delle lesioni caratteristiche, il glomerulo presenta una lesione che ricorda la membrano-proliferativa, è grosso, espanso con molte cellule mesangiali, in alcuni punti presenta anche "doppio contorno", ma c'è una differenza perché i lumi dei capillari glomerulari presentano delle strutture omogenee, rossastre, depositate al loro interno, che sono le crioglobuline precipitate. Questa è la differenza che permette di distinguere le due malattie. Questi trombi vengono definiti "trombi ialini intracapillari" e sono caratteristici della crioglobulinemia. I capillari glomerulari sono occlusi da questi trombi ialini, da queste crioglobuline precipitate che poi andranno anche ad innescare risposta immunologica con lesioni della membrana basale, della matrice mesangiale e dell'endotelio. Facendo un immunofluorescenza si troveranno sia IgG che IgM, perché si tratta di crioprecipitato di tipo 2, e si vedranno depositi sia sulle pareti dei capillari glomerulari, internamente, sia a livello intracapillare, nel lume. Alla microscopia elettronica occhi esperti vedono come l'immunocomplesso non sia omogeneo, bensì formato internamente da tante strutture anulari, che la rendono inconfondibile.

Amiloidosi

Si tratta di una malattia legata all'ematologia che interessa però anche il rene. Si tratta di una malattia sistemica caratterizzata dalla deposizione in diversi organi, di una sostanza amorfa chiamata "amiloide" (perché i primi anatomopatologi che la osservarono dissero che somigliava all'amido). L'amiloide si può depositare in molteplici organi: rene, cuore, nervi, cute, lingua, milza, fegato, intestino, SNC e SNP. Essa è costituita da proteine che tendono ad assumere una conformazione fibrillare che si deposita più facilmente negli organi nominati. L'origine di queste proteine fibrillari è diversa in base alla malattia di base. Le più conosciute e frequenti sono l'amiloidosi primitiva e l'amiloidosi secondaria.

L'*amiloidosi primitiva*, chiamata anche *AL*, presenta proteine fibrillari costituite esclusivamente da catene leggere delle Ig. Si presenta nel corso di Mieloma o talvolta è idiopatica (non se ne sa l'origine).

L'*amiloidosi secondaria*, chiamata anche AA, che presenta proteine fibrillari che origine dalla Serum Amiloyd A (SAA) proteina della fase acuta. Per questo questa amiloide è normalmente secondaria a malattie infettive croniche come tubercolosi, bronchiectasie, malattie croniche intestinali, artrite reumatoide e altre. Si tratta quindi di soggetti che hanno mucoviscidosi a causa di una infezione cronica di lunga durata a livello dei bronchi o che hanno bronchiectasia o artrite reumatoide. Questo perché queste malattie portano ad una stimolazione cronica della produzione di proteine della fase acuta che in soggetti predisposti geneticamente porta alla formazione di queste proteine con struttura fibrillare che si depositano sotto forma di amiloide. Questa predisposizione genetica porterebbe ad un'incompleta digestione di questa SAA che la trasforma in proteina fibrillare.

Quando c'è interessamento renale è sempre grave, difficilmente reversibile, evolve rapidamente verso la necessità di dialisi con prognosi spesso infausta. Si manifesta con sindrome nefrosica, proteinuria che rapidamente evolve verso insufficienza renale. Il rene se osservato al microscopio si vedrà la sostanza amiloide, depositata in tutto il rene e all'interno dei glomeruli (mesangio, membrana basale, parete vasi renali) e anche nell'interstizio renale. Viene evidenziata con colorazioni particolari come il Rosso Congo (microscopia ottica), con la Tioflavina (immunofluorescenza) o con la microscopia elettronica che permette di caratterizzarne la struttura. Già a microscopia ottica si può fare diagnosi di amiloidosi, persino con colorazione Ematossilina-Eosina (che non è specifica per l'amiloidosi), con cui si osserva un glomerulo privo di cellule invaso da questa sostanza amiloide, amorfa, rosacea. Con il Rosso Congo invece la sostanza amiloide è perfettamente visibile e si vede infiltrare tutto il glomerulo. Anche alla colorazione PAS (non specifica) si vede come l'amiloide, partendo dalle strutture vascolari principalmente, vada ad infiltrare l'intera struttura glomerulare.

Lezione di Nefrologia del 17/3/2014 (1)

Sbobinatore: Ayyad Layla. *Revisore:* Penso Alessandro.

Argomento: **Glomerulonefriti secondarie - Manifestazioni del danno glomerulare.**

Professore: .

Lezione di Nefrologia del 17/03/2014

Sbobinatore: Layla Ayyad

Revisore: Alessandro Penso

La lezione precedente, si stavano analizzando le caratteristiche istologiche, immunopatologiche e cliniche delle **GLOMERULONEFRITI SECONDARIE** che hanno un nome non legato alla lesione istologica ma legato alla malattia che le determinano.

Nella lezione precedente si era parlato delle glomerulonefriti secondarie ad amiloidosi, mentre quella di oggi verterà sulla Nefropatia da Mieloma, sulla Sindrome di Good-Pasture, le forme post-infettive e le glomerulonefriti congenite.

MIELOMA (e danno renale)

Il mieloma deriva dalla **proliferazione neoplastica** di un **clone plasmacellulare**; tale patologia può provocare un danno renale sia acuto che cronico attraverso diversi meccanismi:

1. Determinando **osteolisi**, da cui deriva un'**ipercalcemia** che, se accentuata, può determinare un **danno renale acuto**, in genere insufficienza renale acuta, uccidendo le cellule tubulari;
2. Il danno determinato dal mieloma più frequentemente si associa ad un'**umentata sintesi di immunoglobuline** e/o di sue subunità, in particolare delle **catene leggere**, le quali, essendo di piccolo peso molecolare, sono delle proteine che **filtrano liberamente** a livello del glomerulo passando facilmente nel tubulo. In alcune condizioni che possono essere, ad esempio, un eccesso di produzione di catene leggere, un caso di disidratazione o altri fattori concasuali, in alcune parti del tubulo queste catene possono conglomerarsi e formare dei **cilindri -cast-** (detti volgarmente anche "*tappi*") che **occludono il lume tubulare**, normalmente pervio. Tali tubuli danneggiati si alterano, si rovinano e stimolano una proliferazione a livello dell'interstizio e quindi si determina una nefropatia che da tubulare diventa anche interstiziale reattiva, la **Cast nephropathy**.
3. Il danno può derivare anche dall'**amiloidosi** dovuta alle catene leggere (le proteine di Bence Jones). Infatti, in alcuni pazienti con mieloma fungono da precursori dell'amiloide, per cui in alcuni casi il paziente con mieloma non ha nefropatia ma amiloidosi in quanto **le catene leggere si trasformano in fibrille di amiloide**.
4. In alcuni casi quelle **catene leggere**, oltre ad essere filtrate liberamente dai capillari glomerulari, possono **depositarsi a livello delle strutture glomerulari**(nel *mesangio* e nella *membrana basale*) e quindi si ha una specie di glomerulonefrite chiamata **nefropatia da catene leggere** dovuta, appunto, alla deposizione delle catene leggere a livello mesangiale o tubulare.

Quindi è chiaro come un paziente con mieloma possa avere danno a livello renale tramite diversi meccanismi. Per cui la diagnosi di mieloma avviene spesso in ambito nefrologico più che ematologico, ovvero a seguito del ricovero del paziente per proteinuria o insufficienza renale. Fatta la biopsia renale, si trovano dei danni da mieloma o da amiloidosi che portano alla diagnosi. Ancora una volta è dimostrato come le patologie non si presentano dove ci aspetterebbe; in realtà spesso le complicanze determinate dalla patologia possono determinare il ricovero in ambienti (non prettamente specializzati nella patologia causale *ndr*), in questo caso non ematologici, per cui se uno non è allertato e non conosce la patologia e le complicanze che ne conseguono la diagnosi sfugge.

La **nefropatia da mieloma** si può **manifestare** in vari modi:

1. laddove il danno è minimo e deriva dal fatto che i tubuli per riassorbire tutte le catene leggere vengono danneggiati in maniera non grave, si hanno solo **alterazioni delle funzioni tubulari**, come la poliuria o la sindrome di Fanconi, cioè si perdono alcuni aminoacidi e non si acidifica bene perché il tubulo non funziona bene. Questi sono i segni meno gravi del danno da mieloma;
2. Ma può determinare anche danni più gravi quindi: **sindrome nefrosica**;
3. ed anche **insufficienza renale acuta** favorita da disidratazione e dall'utilizzo di mezzi di contrasto. Sappiamo che se c'è un paziente con mieloma con eccesso di catene leggere

circolanti è controindicato e vietato per legge usare mezzi di contrasto iodati, poiché in qual caso il paziente andrebbe in insufficienza renale acuta.

GLOMERULONEFRITI POST-INFETTIVE

Le infezioni che possono dare glomerulonefrite sono tantissime. L'incidenza di queste forme varia a seconda della zona del mondo in cui ci troviamo; naturalmente in Italia è difficile trovare una nefropatia da malaria o da schistosoma o da filaria, però in alcune zone del mondo sono le più frequenti.

1. **BATTERICHE:** sicuramente le più frequenti, streptococco, stafilococco, salmonella, E. coli;
2. **VIRALI:** epatite B e C, HIV, varicella-zoster, citomegalovirus;
3. **PROTOZOI :** plasmodio malaria, tripanosoma, toxoplasma;
4. **ELMINTI:** schistosoma, filaria;

Le glomerulonefriti associate ad infezioni possono avere **due modi di esordio:**

1. **Acuto:** l'esordio acuto che hanno queste infezioni generalmente è quello tipo **glomerulonefrite acuta:** il soggetto urina di meno, gli si gonfiano gli occhi, magari ha anche le urine scure, all'esame del sangue la creatinina è alterata e l'esame del complemento è più basso a dimostrazione di un'attivazione acuta del sistema immunologico con consumo del complemento.
2. **Cronico:** alcune però esordiscono in maniera cronica, con **proteinuria** e poi **sindrome nefrosica**. Per esempio quella da malaria o da sifilide danno essenzialmente delle forme di **glomerulonefrite membranosa**, in cui si ha una proteinuria via via crescente fino a dare una sindrome nefrosica.

Il tipo esordio acuto o cronico dipende non solo dalla causa, ma anche dal **quadro istologico** che scatenano:

- Se scatenano un quadro **proliferativo-essudativo** con macrofagi e PMN nel lume capillare, la forma acuta darà una sindrome nefritica acuta con riduzione del filtrato, **edema** agli occhi ed **ematuria**;
- se portano a delle forme croniche come la **membranosa** o la **membranosa proliferativa** si avrà prevalentemente una **sindrome nefrosica**;
- l' **HIV** è un caso a parte: dà quasi sempre una **glomerulonefrite a sclerosi focale** con lesioni e necrosi di una parte dei podociti che portano alla sclerosi di una parte del glomerulo; ciò avviene perché l'HIV è tossico direttamente per le cellule epiteliali e cellule dei tubuli renali;

Quadri clinici associati alla base di queste forme infettive:

1. **Tonsillite:** il bimbo ha avuto una tonsillite e dopo qualche giorno ha una glomerulonefrite, quasi sempre da streptococco (esempio classico);

2. **Piodermite:** infezione della pelle, che 15-20 anni fa era un esempio didattico, spesso riportato nelle tabelle, ma non molto frequente nella clinica, ora nei soggetti adulti soprattutto anziani e soprattutto diabetici sta diventando una causa sempre più frequente di glomerulonefrite acuta poiché i soggetti diabetici hanno delle lesioni cutanee che spesso si infettano determinando delle glomerulonefriti acute (*questo perché l'aspettativa di vita di un diabetico è aumentata negli anni ndr*);
3. **Ascessi viscerali:** al polmone o al fegato che danno delle forme infettive che hanno una rapida evoluzione;
4. **Sifilide;**
5. **Malaria;**
6. **Infezione di shunt ventricolo-atriali:** ora se ne vedono di meno perché è cambiata la tecnica chirurgica, ma una volta in caso di idrocefalo veniva messo un catetere tra il ventricolo del cervello dilatato e atrio cardiaco che però poteva infettarsi; l'infezione portava a **glomerulonefrite cronica** generalmente di tipo **membrano proliferativo**;
7. **Endocardite:** condizione tutt'ora frequente;
8. **Osteomielite:** infezione molto brutta da curare poiché difficilmente si riesce ad estirpare l'infezione dall'osso che non è tanto vascolarizzato. Una complicanza di questo quadro clinico è appunto la glomerulonefrite;

I quadri clinici che si possono complicare con una glomerulonefrite post infettiva sono diversi, si va da un'infezione della pelle ad un'infezione dell'osso.

In queste glomerulonefriti, se sono acute (esempio classico è a seguito di una tonsillite), generalmente il quadro clinico è questo:

Periodo di latenza tra infezione ed esordio della glomerulonefrite che varia tra i 7 e i 15 giorni, tempo necessario perché il soggetto **sviluppi gli anticorpi**, questi si depositano, formano gli immunocomplessi, innescano la reazione infiammatoria a livello glomerulare e poi si manifesta il danno. La malattia è quindi determinata dagli immunocomplessi (ha **patogenesi immunologica**). Per questo, se si effettua un dosaggio della frazione C3 e C4 del complemento, si ha **ipocomplementemia**, perché vengono **consumate nella reazione infiammatoria scatenata dagli immunocomplessi**.

SINDROME DI GOODPASTURE

Altra **glomerulonefrite secondaria** che è stata già accennata parlando della patogenesi di glomerulonefriti da **auto-anticorpi** sia contro la membrana basale dei glomeruli che contro la membrana basale degli alveoli polmonari.

Tale sindrome è caratterizzata da una **triade**:

1. Si manifesta con una **glomerulonefrite di tipo rapidamente progressivo**. A livello istologico infatti si ha una glomerulonefrite extracapillare con disfunzione delle anse capillari;

2. Presenza di **emorragie polmonari** che sono spesso la causa di morte in questi pazienti, poiché il rene che va in insufficienza si può supplementare con la dialisi, mentre il polmone che va in insufficienza, aldilà di un tentativo di rianimazione, se non guarisce non c'è niente che possa supplirlo;
3. un'altra caratteristica di questa sindrome è la **positività agli autoanticorpi anti-membrana basale**;

Per cui ci saranno dei **sintomi**:

- legati al **quadro polmonare**: tosse, emoftoe, dispnea ed insufficienza respiratoria;
- legati all'**impegno renale**: oligoanuria ed insufficienza renale a rapida progressione;

Dal punto di vista clinico è importante tener presente che non c'è sempre prima il quadro polmonare e poi quello renale! In alcuni casi può essere prevalente come esordio la sintomatologia polmonare, in certi casi invece appare prima quella renale, mentre in altri appaiono contemporaneamente. Per cui può essere che questo paziente si ricoveri in pneumologia o in nefrologia o che addirittura venga mandato in rianimazione a seconda della comparsa dei sintomi.

Questo (Slide "Emorragia polmonare in Goodpasture") è un quadro radiologico di come si manifesta un'emorragia polmonare: si vedono due polmoni bianchi perché sono pieni di sangue.

Questo (Slide dopo senza titolo ma con delle immagini) è un quadro istologico, purtroppo autoptico, in cui si vedono gli alveoli pieni di globuli rossi, che sono segno di emorragia polmonare.

Quest'ultimo è un quadro istologico in cui con la microscopia ottica si evidenzia una disfunzione dei glomeruli per la proliferazione extracapillare che li distrugge, invece l'immunofluorescenza è di tipo lineare a livello delle pareti dei capillari ad espressione della presenza di autoanticorpi lungo la membrana basale dei capillari glomerulari.

GLOMERULONEFRITI EREDITARIE

Per ereditarie si intende che sono **glomerulonefriti** trasmesse dal genitore al figlio per alcune **alterazioni genetiche**. Queste forme a volte si manifestano già alla nascita, nei primi anni di vita, mentre a volte si manifestano più avanti nel corso dell'età.

Esse sono abbastanza numerose, qui ne sono riportate solo alcune, le più frequenti:

- **Sindrome di Alport**;
- **La malattia delle membrane basali sottili**,
- **La malattia di Fabry**;
- **La nail-patella syndrome**;

La **Sindrome di Alport** è la più frequente e la più importante, è una di quelle condizioni in cui se è sospettata è facilmente diagnosticata poiché è una malattia renale ereditaria caratterizzata da **danni** clinici ed anche istologici presenti in **tre sedi**:

- **Rene:** a questo livello si ha ematuria micro/macroskopica, proteinuria più o meno elevata, ma soprattutto una progressione verso un'insufficienza renale più o meno terminale a necessità di dialisi;
- **Orecchio:** si ha una sordità neurosensoriale, evidenziabile con un test audiometrico, che all'inizio si manifesta solo con il test, mentre andando avanti con l'età si diventa proprio sordi completamente;
- **Occhio:** le alterazioni colpiscono soprattutto il cristallino che si può alterare e si ha un lenticono o una cataratta in età anche giovanile;

Per cui va sospettata quando ci sono lesioni in queste tre sedi.

Come mai rene orecchio e occhio che si trovano in sedi apparentemente diverse sono ammalati contemporaneamente? (*risponde più tardi ndr*)

Vi sono dei **criteri clinici** per fare diagnosi di Sindrome di Alport per cui non è necessaria la biopsia se sono presenti tre di questi quattro criteri:

1. **Anamnesi familiare positiva** per ematuria o insufficienza renale cronica, per cui è molto importante raccogliere una buona anamnesi. È quasi sempre la madre che trasmette al figlio la malattia la quale quasi mai ha insufficienza renale, più spesso ha una microematuria, poiché il gene alterato si trova sul cromosoma X. Per cui non aspettatevi nella storia familiare che qualcun altro sia andato in dialisi; anche la stessa ematuria negli altri membri della famiglia può essere sospetta di sindrome di alport;
2. Audiogramma che documenta una **sordità neurosensoriale per le alte frequenze**;
3. All'esame oculistico **alterazione come il lenticono o la cataratta**;
4. **Lesione particolare** di questa glomerulonefrite a livello di **microscopia elettronica** che ci permette di fare diagnosi, senza microscopia elettronica tale lesione non si vede; come vedremo, l'alterazione topognomica è nella parte centrale della membrana basale.

Come esordisce? **Esordisce in genere in età giovanile** con:

- **ematuria micro/macroskopica e proteinuria** di entità variabile;
- poi in alcuni pazienti progredisce lentamente ed inesorabilmente con una riduzione progressiva della funzionalità renale fino ad arrivare all'**uremia** e alla necessità di dialisi o trapianto;

L'uremia è più frequente nei maschi rispetto alle femmine, con un 65% nei maschi colpiti ed un 15% nelle femmine colpite, perché la forma più frequente di questa malattia si trasmette con il cromosoma X. La femmina, avendo due cromosomi X, se uno è colpito ma l'altro è normale, quello normale supplisce a quello colpito, mentre il maschio ha solo un cromosoma X.

Se viene fatta una biopsia su paziente con la sindrome di Alport, se non si ha a disposizione la microscopia elettronica, non c'è niente di caratteristico, perché **la microscopia ottica** a seconda di quando viene fatta la biopsia, se la malattia è avanzata o meno avanzata, si possono trovare dei glomeruli normali, o dei glomeruli sclerotici o con sclerosi focale, **non c'è niente di caratteristico**. **L'immunofluorescenza è negativa** perché non è una malattia a patogenesi immunologica.

Solo l'aspetto alla microscopia elettronica è specifico dell'Alport che mostra come una parte centrale di lamina basale, ovvero la **lamina densa** (che sta al centro della membrana basale), **anziché essere omogenea è rarefatta e duplicata**, questi termini che sembrano complessi sono resi meglio guardando le diapositive:

- La prima mostra un pezzo di capillare glomerulare: la patologia è a livello della lamina densa cioè la parte centrale della membrana basale, rispetto a come appare normalmente (immagine a sinistra nella slide), la lamina densa è completamente scomparsa e sostituita da queste trabecole, in parte sovrapposte, ecco perché duplicata, ed è completamente rarefatta (immagine a destra nella slide). Questo è specifico dell'Alport: il microscopista appena vede la biopsia capisce che questo è un Alport.
- La seconda è un ulteriore ingrandimento del pezzo di capillare precedente: rende evidente ancora la rarefazione e la duplicazione della membrana basale.

La **patogenesi** della malattia, che si sa essere non immunologica, è dovuta ad **un'alterazione della sintesi** di una parte della membrana basale, ovvero del **collagene di tipo IV**. Per cui alla base della malattia c'è un'alterazione nella composizione del collagene di tipo IV che è **uno dei principali componenti della membrana basale**. Tale alterazione è dovuta ad un difetto dei geni che regolano la sintesi di questo collagene. **Il fatto che siano interessati anche orecchio ed occhio è dovuto al fatto che tale collagene si trova anche a livello del cristallino e dell'orecchio interno**. Per cui quello che unisce le membrane basali dei glomeruli, orecchio interno e cristallino è la presenza in questi tre organi di collagene di tipo IV, il quale è alterato geneticamente nella sua sintesi.

Il collagene di tipo IV ha una **struttura a tripla elica**. Se questa complessa struttura è alterata i vari pezzi che dovrebbero incastrarsi l'uno con l'altro, costituiscono un'impalcatura che viene meno e quindi l'architettura di questo componente della membrana basale viene ad alterarsi.

Il **gene alterato** è stato scoperto per la prima volta nel 1990, quindi non molto tempo fa. Il primo gene scoperto alterato è stato trovato nel gene **COL4A5**, che vuol dire che è un gene che codifica, cioè regola, la catena $\alpha 5$ del collagene di tipo IV. Questo gene è stato **localizzato nel braccio lungo del cromosoma X**, ecco perché il maschio è colpito in maniera più pesante, mentre la femmina se colpita può avere soltanto microematuria, perché l'altro cromosoma X non ha il gene alterato quindi la sintesi la fa correttamente. Questa, legata al cromosoma X, è la forma più frequente, ma successivamente sono state trovate altre mutazioni in altri geni ovvero in **COL4A3 E COL4A4**, i quali sono geni che codificano rispettivamente per la catena $\alpha 3$ ed $\alpha 4$ del collagene di tipo IV. Questi **geni si trovano sul cromosoma 2** e questo probabilmente spiega perché anche alcune donne possono andare in uremia, perché se hanno questo gene alterato e non l'altro allora il discorso del cromosoma X non è più protettivo. Per cui ci sono alterazioni sul cromosoma X, 2 e anche sul 13, ma di poca importanza.

L'80% dei casi è legato ad una trasmissione X-dipendente, sono stati dimostrati oltre 200 mutazioni del gene COL4A5, il resto sono autosomiche recessive, ovvero quelle sul cromosoma 2, e poi sono state dimostrate anche delle forme autosomiche dominanti.

MANIFESTAZIONI DEL DANNO GLOMERULARE

Sia la volta scorsa che la volta precedente si sono visti tanti quadri istologici, glomeruli normali, le lesioni minime, le proliferazioni endocapillari, le proliferazioni mesangiali, inspessimenti della membrana basale etc., questo ci porta a vedere come a seconda dell'alterazione istologica del

glomerulo, i quadri clinici e il decorso della glomerulonefrite può variare. Queste lesioni diverse a livello del glomerulo possono comportare:

- **Alterazione della permeabilità basale:** per lesioni a livello dei podociti o dove si ha inspessimento a livello della membrana basale, che diventa a doppio contorno. Tutte le lesioni che interessano la membrana basale ed il suo rivestimento danno prevalentemente un'alterazione della permeabilità e non della funzione, o almeno non nell'immediato;
- **Rottura della parete capillare,** con fuoriuscita di materiale endocapillare e attivazione di meccanismi che portano rapidamente all'insufficienza renale;
- **Alterazione emodinamica glomerulare,** cioè il sangue nei glomeruli non circola più molto bene;
- **Alterazione della filtrazione glomerulare;**

Quindi a seconda del tipo di lesione e a seconda di quale alterazione fisiopatologica è innescata avremo delle diverse manifestazioni clinico-laboratoristiche delle glomerulonefriti.

Le **alterazioni laboratoristiche e cliniche** di base comprendono:

- **Ematuria (micro e macroscopica);**
- **Proteinuria;**
- **Riduzione del filtrato glomerulare;**
- **poliuria;**
- **Edema;**
- **ipertensione;**

A seconda di come queste sono presenti ed associate si parla delle **varie sindromi di esordio delle malattie glomerulari** che sono:

1. **Sindrome nefrosica;**
2. **Sindrome nefritica;**
3. **Forma di glomerulonefrite rapidamente progressiva;**
4. **Anomalie urinarie isolate;**
5. **Ematuria macroscopica recidivante;**

SINDROME NEFROSICA

Si può parlare di sindrome nefrosica quando **si presentano contemporaneamente** (è importante che queste alterazioni cliniche di laboratorio siano presenti tutte assieme, non che venga prima una e dopo un anno l'altra):

1. proteinuria elevata oltre i 3,5 gr/die;
2. edemi;

3. ipodisprotidemia (ovvero che le proteine totali sono ridotte, l'albumina è ridotta ma sono aumentate magari le β_2 , quindi sono ridotte le proteine e la percentuale di composizione del protidogramma è alterata);
4. Iperlipidemia;

la presenza di questi quattro elementi contemporaneamente ci dice che questo paziente ha una sindrome nefrosica. Poi si tratta di capire cosa l'ha determinata e lo vedremo tra poco.

SINDROME NEFRITICA

Si parla invece di sindrome nefritica quando il paziente ha:

1. Ematuria macroscopica, quindi urine scure;
2. Oliguria;
3. Edema;
4. Ipertensione;
5. Riduzione VFG;

Le ultime due non sono presenti nella sindrome nefrosica, l'ipertensione e la riduzione del filtrato infatti sono della sindrome nefritica perché è una forma acuta, immaginate queste cellule che occludono i capillari glomerulari.

FORMA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Quando il filtrato glomerulare nel giro di poche settimane si azzerava, la funzione renale viene completamente abolita.

ANOMALIE URINARIE ISOLATE

Quando il paziente sta clinicamente bene e solamente un esame delle urine mostra una microematuria e/ proteinuria sotto il cut-off di 3,5 gr/die.

EMATURIA MACROSCOPICA RECIDIVANTE

Come abbiamo visto nella lezione precedente parlando della nefropatia da IgA o Malattia di Berger, si parla di ematuria macroscopica recidivante quando i soggetti hanno episodi recidivanti di ematuria macroscopica, senza però edemi, senza ipertensione e senza riduzione del filtrato glomerulare, altrimenti sarebbe una sindrome nefritica. Per cui le urine si presentano scure, ma il soggetto sta bene.

Queste sono le cinque sindromi in cui tutte le nefropatie glomerulari possono essere rappresentate. Ovviamente ognuna di queste ha una diversa causa e bisogna tener presente che la stessa sindrome, supponiamo quella nefrosica che vedremo tra poco, può essere determinata da diverse malattie glomerulari primitive o secondarie.

Domanda dello studente: "ma nella sindrome nefrosica basta solo avere proteinuria sotto i 3,5 o devo anche avere edemi..."

Professore: "si, tutte e quattro."

La **sindrome nefrosica** può appunto essere **conseguenza di diverse malattie primitive o secondarie**, dal mieloma alle lesioni minime, dall'amiloidosi alle lesioni minime. Quindi la sindrome vi può, come vedremo, orientare verso il sospetto di un certo gruppo di malattie, ma non è diagnostica per sapere quale è la malattia. Per cui, come abbiamo già detto nella prima lezione parlando della diagnostica, bisogna mettere insieme vari elementi ovvero la storia clinica, un esame del paziente ed un esame di laboratorio per arrivare ad una diagnosi precisa; naturalmente, accanto agli esami di laboratorio, la biopsia renale in questi casi va quasi sempre considerata.

Con queste premesse, tanto per avere avere una carrellata di esempi, immaginate un soggetto che sta bene, non ha la pressione alta, non è gonfio e viene con un esame delle urine in cui ha qualche globulo rosso e un po' di proteinuria. Questo soggetto per esempio può avere:

- Nefropatia da IgA;
- Sclerosi focale;
- Sclerosi mesangiale;
- Glomerulonefrite membrano-proliferativa;
- Danno renale da lupus;
- Sindrome di Alport;

è chiaro che in questi casi se non si fa una biopsia la diagnosi risulta impossibile, a meno che non ci siano tre dei quattro criteri dell'alport, o gli anticorpi anti-istone del lupus.

Se si presenta un soggetto che ha episodi di ematuria macroscopica recidivante è vero che il 60/80% dei soggetti hanno una nefropatia da IgA, ma non è l'unica. L'ematuria macroscopica recidivante può manifestarsi per:

- Nefropatia da IgA;
- Glomerulonefriti mesangiali;
- Sindrome di Alport;
- Malattia delle membrane basali sottili (per alterazioni genetiche di cui non abbiamo parlato oggi) ;

quindi anche qui se non si fa la biopsia non si fa diagnosi.

Ancora più eclatante è un soggetto che si presenta con una forma rapidamente progressiva, che è una forma molto grave, poiché sono soggetti che nel giro di pochi giorni o settimane passano da una funzione glomerulare normale a necessità di dialisi. Per cui il termine rapidamente progressiva esprime una caratteristica clinica, cioè che rapidamente progredisce verso un'uremia, ma non ci dice quale sia la lesione istologica, per cui se viene fatta una biopsia a questi soggetti si può trovare di tutto.

Qui a destra (*slide con quadri istologici nell'argomento "GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA"* ndr), per esempio c'è un quadro di glomerulo nefrite extracapillare, quella in cui i

glomeruli vengono distrutti, mentre a sinistra la glomerulonefrite è proliferativa intracapillare, che è generalmente acuta ed infettiva. È chiaro come la terapia e la prognosi delle due patologie sia completamente diversa, ma entrambe sono una forma rapidamente progressiva.

La **glomerulonefrite rapidamente progressiva** può essere **secondaria a**:

- **Infezioni;**
- **Lupus;**
- **Glomerulo nefriti;**
- **Crioglobulinemia;**
- **Goodpasture;**
- **Vasculiti;**

quindi possono essere tante forme istologiche che danno uno stesso quadro clinico, in questo caso, la forma rapidamente progressiva. Questa è una di quelle forme in cui più delle altre è **necessario approfondire con una biopsia renale**, se è possibile seguirla.

Cominciamo a parlare più nel dettaglio di alcune di queste sindromi per vedere anche la loro fisiopatologia, indubbiamente quella che prima si presta è la sindrome nefrosica.

SINDROME NEFROSICA

Se un paziente ha la sindrome nefrosica può avere una di queste patologie elencate:

1. Glomerulo nefriti primitive (70-80%)
 - Lesioni glomerulari minime
 - Glomerulo nefrite membranosa
 - Glomerulo sclerosi focale
 - Glomerulo nefrite membrano proliferativa
 - Glomerulo nefrite proliferativa mesangiale
 - Glomerulo nefrite extracapillare
1. Glomerulo nefriti secondarie (20%)
 - Nefrite lupica
 - Amiloidosi
 - Nefropata diabetica
 - S-Henoch
 - Secondario ad infezioni

- Secondario a neoplasie (polmone, stomaco, intestino)

Quindi è una **carrellata di malattie diverse che portano ad una stessa sindrome**. Come ci si orienta?

Per prima cosa orientiamoci con quello che ci l'esperienza ed i dati delle casistiche. La tabella (*PIU' COMUNI CAUSE DI SINDROME NEFROSICA ndr*), molto semplice, da già delle informazioni importanti. Diverso è il caso se la sindrome nefrosica si presenta nell'adulto rispetto al bambino. Se la sindrome nefrosica è **nel bambino** (tabella parte destra), si sa che nel **70% dei casi è dovuta a lesioni glomerulari minime**, quelle dei podociti. Questa percentuale conosciuta e codificata comporta che i pediatri quando hanno un bambino con sindrome nefrosica non si pongono il problema di fare la biopsia, perché sanno che quasi sicuramente è da lesione glomerulare minima, per cui la trattano con la terapia steroidea per due o tre mesi sin da subito. Se il bambino non dovesse rispondere alla terapia, o se comparissero altri sintomi, allora viene fatta la biopsia.

Invece **nell'adulto** ci sono dei dati che confermano che nel **50%** dei casi la sindrome nefrosica sia **causata da glomerulonefrite membranosa**; quindi la glomerulonefrite membranosa idiopatica, vista la volta scorsa, è la causa più frequente di sindrome nefrosica nell'adulto, questo ci aiuta per fare diagnosi. Nell'adulto però questa non è l'unica causa, infatti si associa anche alle lesioni minime, alla glomerulo nefrite con sclerosi focale, alla proliferativa e anche a delle forme secondarie. Quindi mentre nel bambino la maggior parte sono legate a lesioni minime, nell'adulto si sa che il 50% è legato alla forma membranosa, mentre un altro **50% ha un'altra causa**.

Abbiamo detto prima che la sindrome nefrosica è caratterizzata dalla **contemporanea presenza di quattro elementi**:

1. **Proteinuria sopra 3,5 g/die;**
2. **Ipoalbuminemia;**
3. **Edema;**
4. **Iperlipidemia;**

Nei pazienti con sindrome nefrosica ci sono anche altre **alterazioni cliniche e di laboratorio**:

1. **Ipercoagulabilità;**
2. **Rischio di trombosi**, molto più alto degli altri pazienti;
3. **Aterosclerosi precoce**, se un paziente ha una sindrome nefrosica che dura da parecchio tempo e lo si mette in confronto con un soggetto di pari età ha un aumentato rischio di almeno il doppio di sviluppare una patologia coronarica o aterosclerosi;
4. **Suscettibilità alle infezioni**, prima che venisse fuori il cortisone per la cura delle lesioni minie, la maggior parte dei bambini morivano di infezione, soprattutto di polmonite o di peritonite, questo perché si perdono immunoglobuline con le urine che rende i soggetti predisposti alle infezioni;

tutte quelle complicanze che sono state viste, ipercoagulabilità, aterosclerosi, trombosi, infezioni e gli edemi sono la conseguenza diretta o indiretta della proteinuria.

L'**edema** nella sindrome nefrosica è caratteristico: comincia in genere a livello **pretibiale**, è **improntabile** per cui dopo aver appoggiato il dito rimane una fossetta che è il **segno della fovea**, è un edema che poi si diffonde a tutto il corpo, anche al viso, come si vede nella foto del bambino che ha tutta la faccia gonfia e gli occhi chiusi, poi diventa colonnare ed interessa anche le gambe che sembrano appunto delle colonne, può interessare anche il sacro e successivamente interessa anche le cavità sierose, formando dei versamenti pleurici e in altre cavità viscerali. Quando tutto l'organismo ha dei versamenti si parla di **anasarca**, ovvero quando i versamenti si sono formati a livello di arti, genitali volto e sierosa.

Come mai si forma l'edema nella s. nefrosica?

Ci sono diverse teorie, ma questa (*che va a descrivere ndr*) è la via di più facile comprensione ed è la più frequente. Abbiamo detto che questi soggetti perdono proteine con le urine, anche l'albumina, infatti se fate un dosaggio **dell'albumina nel sangue in questi pazienti è a 1,5/2, quindi molto bassa**. L'albumina è una delle componenti della forza oncotica, ovvero la forza che trattiene i liquidi nel torrente circolatorio. Quindi, **riducendosi la pressione oncotica del plasma, l'acqua lascia il torrente vascolare e procede nell'interstizio**; già questo spiegherebbe l'edema, ma non è solo questo fattore che lo determina. Infatti il passaggio di acqua dal circolo all'interstizio determina una **riduzione della volemia**, per cui questi pazienti hanno anche 20 kg di H₂O in più, che però non è nel circolo, ma negli spazi morti dei tessuti, per cui questa ipovolemia **innesca dei meccanismi di compenso a livello renale** come risposta fisiologica alla ipovolemia, come quello che avviene in caso di shock emorragico, dove vengono innescati dei meccanismi di compenso per trattenere il sale e i liquidi. Quindi vengono innescati dei meccanismi di compenso, ovvero il **rilascio di adiuretina (Vasopressina ndr)**, **l'attività del sistema simpatico viene aumentata** e vi è anche **un aumento dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone**. Questi meccanismi compensatori **stimolano un continuo riassorbimento di sodio ed acqua** lungo tutto il tubulo renale, sia prossimale che distale. Questa quantità riassorbita **non viene però trattenuta nel torrente circolatorio, ma passa nell'interstizio, per cui si crea un circolo vizioso**. Più diventa ipovolemico, più riassorbe e più va nell'interstizio, per cui si crea questo meccanismo vizioso che determina la formazione di edemi, dovuti soprattutto alla riduzione dell'albumina e alla riduzione della pressione oncotica plasmatica.

Per quanto riguarda le altre alterazioni, se viene fatto un dosaggio di lipidi in un paziente con sindrome nefrosica, si trovano aumentati il colesterolo, i trigliceridi, LDL e VLDL, è ovvio che la conseguenza di questo aumento, soprattutto se dura da molto tempo (tipicamente nell'adulto), è un aumentato rischio cardiovascolare per aterosclerosi precoce. Il **colesterolo risulta aumentato** poiché nella sindrome nefrosica, **a livello del metabolismo lipidico**, vengono innescati **due meccanismi**:

1. **Aumentata sintesi epatica di lipoproteine** a causa di:
 - il fegato **produce più lipoproteine in risposta alla ipoalbuminemia**, la quale stimola il fegato a produrre più proteine, però l'aumentata produzione di proteine si accompagna anche ad un'aumentata produzione di lipidi;
 - **riduzione della pressione oncotica** influisce sul catabolismo delle lipoproteine;
 - con le urine **si perdono degli enzimi che regolano il metabolismo lipidico**;
1. **Ridotto catabolismo periferico delle lipoproteine**:

- Per **perdita urinaria di lipasi lipoproteica**, uno degli enzimi che regolano il catabolismo delle lipoproteine;
- Per **ridotta attività della lecitin-colesterol-acetil transferasi**, altro enzima coinvolto nel catabolismo, la cui attività è ridotta poiché viene perso con le urine;

Per cui si ha una **iperlipidemia che si traduce in un aumentato rischio cardiovascolare**. Infatti l'iperlipidemia di questi pazienti **non si corregge tanto con le statine, ma quando si riduce la proteinuria ed aumenta l'albumina**. Non c'è niente da fare, anche a seguito della somministrazione di kg di statine, poco si riesce a fare, perché è connessa ad un'aumentata sintesi ed un ridotto catabolismo.

Questo si traduce nel fatto che i pazienti con sindrome nefrosica, comparati con pazienti senza sindrome nefrosica, hanno un **aumento dell'incidenza di morte per eventi cardiovascolari di infarto** tremendamente netto, con un rischio relativo aggiuntivo di 11,2 di morte, di 4,3 di patologia coronarica e un rischio di morte coronarica di 3,5, quindi un rischio aterosclerotico e cardiaco molto elevato.

Abbiamo detto che anche **la coagulazione è alterata**, questi pazienti tendono a trombizzare. Se viene fatta una biopsia in un paziente con sindrome nefrosica, il rischio di avere ematoma perirenale è più basso perché tendono a trombizzare. Tendono a formare trombi perché ci sono degli **squilibri**, proprio come nel metabolismo lipidico, **tra fattori pro trombotici che aumentano e fattori antitrombotici che diminuiscono**:

1. **Aumentato livello di fibrinogeno e cofattori della coagulazione per aumentata sintesi epatica in risposta alla ipoalbuminemia**, come vedete è sempre l'ipoalbuminemia la causa, poiché stimola il fegato, che a quel punto produce un po' tutto;
2. Contemporaneamente si hanno dei **livelli ridotti di fattori plasmatici antitrombotici e antifibrinolitici, perché vengono persi con le urine**, questi sono il plasminogeno, α 1antitripsina, l'antitrombina III e la proteina S;

per cui c'è un'aumentata sintesi dei fattori pro trombotici e una perdita degli antitrombotici e poi oltre a queste alterazione nella coagulazione:

1. **Le piastrine** dei soggetti nefrosici **aggregano più facilmente** per delle alterazioni della membrana di quest'ultime;

quindi, non solo i componenti della coagulazione, ma anche le piastrine partecipano all'ipercoagulabilità.

Le **complicanze tromboemboliche** clinicamente si manifestano con:

- Trombosi venosa profonda;
- Embolia polmonare, causa spesso di morte improvvisa;
- Trombosi arteriosa.

La frequenza di queste complicanze non è trascurabile. Per esempio, la trombosi venosa profonda, clinicamente è del 6%, ma con il doppler, quindi con la diagnosi strumentale, il 25% dei pazienti sviluppa una trombosi venosa profonda. Per quanto riguarda l'embolia polmonare, a livello clinico,

il più drammatico, coinvolge il 7% di questi pazienti, ma a livello strumentale è il 12%, ci sono dei casi in cui si sospetta un'embolia polmonare, si fa una scintigrafia polmonare che è l'esame più specifico e si vede che il 12% ha una embolia polmonare, che non è trascurabile. *(in questa passo intendeva dire che con indagini specifiche si possono riscontrare complicanze trombotiche clinicamente silenti, da cui deriva una differenza percentuale dell'incidenza delle stesse a seconda dell'approfondimento diagnostico sia in senso qualitativo che quantitativo ndr)*. Un'altra complicanza che è la trombosi della vena renale che può trombizzarsi con una frequenza che arriva all'11% in diagnosi strumentale con un angio-TAC.

Le **infezioni sono un'altra complicanza** che, prima dell'introduzione degli antibiotici e del cortisone, erano spesso causa di morte e sono:

- Peritoniti;
- Celluliti;
- Sepsi;

dovuto al fatto che si perdono γ globuline con le urine e perché l'immunità umorale e cellulare di questi pazienti è alterata.

L'ipocalcemia e l'osteomalacia sono una complicanza frequente nella sindrome nefrosica perché si ha alterazione nella via di produzione della vitamina D perché:

1. la permeabilità di questi soggetti è alterata, per cui oltre all'albumina si **perde anche la forma attiva della vitamina D, la 25-OH;**
2. inoltre il **rene malato sintetizza meno** un altro metabolita della vitamina D, il **1-25 (OH)₂;**

avendo **basse componenti attive della vitamina D, l'assorbimento intestinale di calcio** in questi pazienti è enormemente **ridotto**, per cui si ha una marcata ipocalcemia, anche a 7,5-8 di calcemia. **La terapia non è il supplemento di calcio** (che non verrebbe assorbito), ma di **vitamina D**. Naturalmente **l'ipocalcemia determina una difettosa mineralizzazione ossea con osteomalacia**, che è una complicanza pericolosa soprattutto quando sono bambini, perché le ossa sono in accrescimento, per cui l'ipocalcemia **nel bambino determina il rachitismo**. Nell'adulto, invece, le ossa sono già formate, l'ipocalcemia, se dura a lungo, dà osteomalacia e osteoporosi, ma clinicamente non ha un forte impatto, mentre è di forte impatto nei bambini, poiché le ossa si stanno formando e la difettosa mineralizzazione, a seguito della mancanza di calcio, è il rachitismo.

SINDROME NEFRITICA

La sindrome nefritica è caratterizzata dalla **contemporanea presenza di:**

1. **ematuria macroscopica, quindi urine scure;**
2. **edemi;**
3. **ipertensione;**
4. **diminuzione più o meno accentuata della VFG;**

questi quattro segni e sintomi in contemporanea dicono che il paziente ha una sindrome nefritica acuta.

La sindrome nefritica **generalmente è provocata da forme di glomerulonefriti proliferative acute**, per cui avrete presenza massiva di cellule nel glomerulo, soprattutto nel **lume dei capillari glomerulari**, che risulteranno essere **chiusi o quasi chiusi**. Dal punto di vista fisiopatologico, questo **comporta che il sangue che circola nei capillari glomerulari si riduca** per l'occlusione e quindi che **il filtrato glomerulare si riduca**.

Così come per la sindrome nefrosica, anche per la sindrome nefritica ci possono essere **diverse glomerulonefriti alla base**:

- glomerulonefrite post-streptococcica;
- glomerulonefrite post-infettive;
- nefropatia da IgA;
- glomerulonefrite membranosa-proliferativa;
- sindrome di S-Henoch;
- LES;
- Glomerulonefrite crioglobulinemica;

Le cause quindi possono essere sia primitive che secondarie.

È interessante capire come si diversifica dalla sindrome nefrosica e capire cosa accade nei glomeruli.

La **causa dell'edema nella sindrome nefritica è legata al fatto che i lumi dei capillari sono ostruiti dalle cellule dell'infiammazione**, per cui si ha una **riduzione del sodio filtrato** a livello dei glomeruli, con **espansione del volume extracellulare**, mentre nella sindrome nefrosica il volume extracellulare è ridotto. Questa espansione **determina sia un aumento della pressione**, quindi ipertensione, **sia l'edema**, che non è **mai marcato-anasarcatico** come quello della nefrosica, ma si manifesta soprattutto a livello delle parti più lasse, particolarmente **a livello degli occhi e della faccia**.

Per cui alla base della sindrome nefrosica si ha l'aumentata permeabilità della membrana basale, mentre alla base della sindrome nefritica si ha l'infiammazione e la proliferazione cellulare del glomerulo.

Finendo il discorso sulle glomerulonefriti, a parte l'insufficienza renale in rapida progressione, dove nel giro di pochi giorni i glomeruli vengono distrutti, un paziente con glomerulonefrite può o evolvere verso la guarigione o progredire verso l'insufficienza renale cronica. Quando progredisce verso **l'insufficienza renale cronica, indipendentemente da quale sia stata la malattia primitiva**, i glomeruli saranno o completamente sclerotici o collassati e sclerotici o in buona parte sclerotici, per cui una volta avvenuta la progressione all'IRC la causa sarà indistinguibile. Nella diapositiva si vede che in entrambe le foto c'è:

- Un forte **infiltrato interstiziale**;
- **Atrofia tubulare**;
- **Fibrosi interstiziale**

in pratica, qualunque sia il meccanismo che ha determinato la glomerulonefrite, questa evolve a livello del glomerulo in sclerosi del glomerulo, ma innesca anche dei meccanismi fibrotici ed infiammatori che coinvolgono anche l'interstizio ed i tubuli. Per cui è una malattia che comincia dal glomerulo e coinvolge tutto il parenchima renale. Come mai? Vi sono **tre vie**:

1. se la malattia non guarisce e progredisce, lo fa perché o il **meccanismo immunologico è persistente**, non si è riuscito a bloccarlo con la terapia;
2. perché vi è un'**alterazione dell'emodinamica glomerulare**, vedremo tra poco quale è;
3. ma soprattutto c'è una malattia che parte dal glomerulo e poi coinvolge il tubulo e l'interstizio, provocando una **progressiva fibrosi interstiziale**;

la progressiva sclerosi glomerulare è dovuta al fatto che **i glomeruli meno colpiti cercano di compensare filtrando di più**. L'**arteriola afferente** quindi **si vasodilata** per fare arrivare più sangue nei glomeruli risparmiati, determinando un'**ipertensione nei capillari glomerulari** (può anche esserci un'ipertensione sistemica, ma può anche non essere presente), a questa vasodilatazione segue un'**iperfiltrazione glomerulare** che all'inizio sembra supplire, ma questo poi **innesca la produzione di fattori fibrotici**, come il TGF β , CTGF, PDGF e anche l'angiotensina II, che porta ad un **accumulo fibrotico e la progressiva sclerosi dei glomeruli**. Quindi l'iperfiltrazione, all'inizio compensatoria, diventa poi deleteria perché aumenta la fibrosi a livello dei glomeruli.

Accanto a questo, perché una malattia dei glomeruli diventa una malattia dell'interstizio? Qual è il link? Il link è la proteinuria. La proteinuria all'inizio era vista come un'alterazione dovuta al danno glomerulare. In realtà **la proteinuria è un meccanismo di danno renale di per sé**. I tubuli cercano di riassorbire le proteine filtrate in eccesso che si stanno perdendo e questo innesca un meccanismo infiammatorio che poi si trasmette a livello dell'interstizio attraverso dei mediatori dell'infiammazione. **Le proteine riassorbite innescano dei meccanismi sia immunologici che sclerotici a livello dell'interstizio che determineranno una progressiva fibrosi interstiziale**. La proteinuria è quindi vista come un fattore di rischio per la progressione della malattia glomerulare. Vi sono tantissime casistiche che mostrano come la proteinuria sotto 1 g/die rispetto ad una proteinuria sopra i 3 g/die determini una progressione della malattia diversa. Per cui le terapie oggi cercano di ridurre la proteinuria, non solamente perché la sua riduzione è un segno di miglioramento della malattia glomerulare, ma anche per ridurre uno dei meccanismi di produzione del danno renale, perché innesca a livello tubulare ed interstiziale dei meccanismi immunologici e fibrotici.

Quali sono, nelle glomerulonefriti che non guariscono, **i fattori che incidono sulla progressione della malattia?**

1. Il **tipo di lesione istologica**, per esempio una glomerulo nefrite membrana proliferativa evolve peggio di una forma mesangiale;
2. **Iipertensione**, perché la vasodilatazione a livello dell'arteriola afferente è un importante fattore di danno, ma se è già presente un'ipertensione sistemica questa si trasmette più facilmente a livello dei glomeruli poiché l'arteriola afferente è già dilatata, non ha uno sfintere;
3. **Proteinuria**, più alta è la proteinuria più veloce sarà la progressione; se la proteinuria è sotto il grammo la progressione è completamente diversa se la proteinuria super i 3 grammi nelle 24 ore;

le terapie di solito sono volte a modificare gli ultimi due fattori.

Lezione di Nefrologia del 24/3/2014 (1)

Sbobinatore: **Gelmini Margherita**. *Revisore:* **Mondin Sileno**.

Argomento: **Nefropatie tubulo-interstiziali**.

Professore: .

LEZIONE DI NEFROLOGIA DEL 24/03/2014

Sbobinatore: Margherita Gelmini

Revisore: Sileno Mondin

Prof. Lupo

La lezione di oggi riguarda le patologie che colpiscono quella porzione del parenchima renale definita compartimento tubulo interstiziale, che può essere colpito da patologia indipendentemente dal glomerulo.

(il professore indica una slide) In questa diapositiva si può vedere come normalmente, l'interstizio tra i tubuli sia uno spazio quasi virtuale, talmente esile che in microscopia ottica risulta poco visibile; questa porzione di parenchima risulta sovvertita in diverse condizioni patologiche.

Con il termine **NEFROPATIE TUBULO INTERSTIZIALI** intendiamo una serie di patologie di diversa natura, accomunate dal fatto che la sede della lesione è prevalentemente localizzata a livello tubulare e interstiziale.

Queste patologie possono essere classificate in:

- Forme acute
- Forme croniche

Queste si differenziano tra loro per: modalità di esordio, quadro clinico e lesioni anatomo-patologiche; riguardo queste ultime nelle forme acute prevalgono edema, infiltrazione ed infiammazione mentre nelle forme croniche prevale la fibrosi rispetto alla componente infiammatoria.

FORME ACUTE

Nefrite interstiziale acuta

Una recente rassegna concernente un importante numero di casi clinici, riporta come agenti eziologici:

- Farmaci (70-80%);
- Infezioni;
- Sindromi immunologiche: TINU Syndrome che consiste in un'accoppiata di nefrite tubulo interstiziale ed uveite;
- Secondarie a malattie sistemiche: prevalentemente sarcoidosi e Sjogren;
- Cause idiopatiche.

Nefrite interstiziale acuta da farmaci

(il professore indica una slide contenente una tabella) In letteratura sono riportate oltre 100 molecole farmacologiche che possono provocare nefrite interstiziale acuta, quindi la maggior parte dei farmaci con i quali veniamo in contatto possono determinare la patologia.

In questo ampio paniere di molecole, ve ne sono alcune che più frequentemente si associano a nefrite interstiziale acuta ed esse sono:

- Antibiotici: penicilline, cefalosporine, macrolidi, rifampicina, sulfamidici e chinolonici;
- FANS
- Allopurinolo: farmaco utilizzato per diminuire l'uricemia;
- Fenitoina: utilizzata per il trattamento dell'epilessia;
- Salicilati: utilizzati per ridurre l'infiammazione;
- Diuretici;
- Cimetidina;
- Inibitori della pompa protonica;

Questi ultimi assieme ai FANS stanno divenendo le cause più frequenti di nefrite interstiziale acuta. Come vedete sono farmaci molto comuni.

Il meccanismo patogenetico di questa forma di nefrite interstiziale acuta, consiste in una reazione immunologica più frequentemente scatenata attraverso un'immunità di tipo cellulare. La patologia si manifesta indipendentemente dalla dose del farmaco (a differenza della necrosi tubulare acuta, forma grave di insufficienza renale acuta, che è dose-dipendente) in soggetti pre-sensibilizzati. Le vie tramite le quali i farmaci possono determinare nefrite interstiziale acuta sono 3 (tutte e tre possibili e dimostrate):

1. Il farmaco, o un suo metabolita, possono legare un componente della membrana basale dei tubuli, agendo come antigene scatenando una reazione immunologica.
2. Il farmaco, o un suo metabolita, possono legare (o mimare) un antigene normalmente presente nell'interstizio;
3. Il farmaco, eliminato per via urinaria, passa nell'interstizio ed a livello di questa sede determina una reazione immunologica.

(il prof indica una slide) Qui vedete cosa accade a livello dell'interstizio renale in corso di nefrite interstiziale acuta, paragonando l'immagine patologica a quella fisiologica è possibile notare: l'integrità del glomerulo; la compromissione di tutta la zona tubulo interstiziale in cui rinveniamo tubuli atrofici ed infiltrati linfo-monocitari, che sovvertono completamente l'architettura renale; edema dell'interstizio; in alcuni casi presenza di eosinofili nell'interstizio a conferma della componente immuno-allergica della patologia e in certi casi (particolarmente nelle forme scatenate da farmaci come penicillina, ciprofloxacina e rifampicina) si può notare l'organizzazione in granulomi dell'infiltrato interstiziale.

Temporalmente l'esordio di questa forma può essere: poche ore dopo l'assunzione del farmaco (nei soggetti già precedentemente sensibilizzati con quest'ultimo o un suo metabolita) oppure comparire dopo giorni o settimane, a seconda della rapidità con cui il singolo paziente viene stimolato dal punto di vista immunologico.

Il quadro di esordio è molto grave ed è caratterizzato dai seguenti segni e sintomi:

- Livello renale: in una percentuale consistente di pazienti abbiamo insufficienza renale acuta, che in circa la metà dei casi richiede il ricorso alla dialisi per superare questo momento acuto.
- Livello extrarenale: febbre, artralgie (espressioni di alterazione immunologica) e reazioni cutanee maculo papulari (espressione di reazione cutanea di allergia al farmaco). Queste manifestazioni, che si presentano con una certa frequenza, caratterizzano questa forma dal punto di vista clinico e permettono il sospetto diagnostico senza necessità di eseguire biopsia.

Tra i sintomi extrarenali il più frequente sono le artralgie presenti nel 40-45% dei casi, poi come frequenza seguono in ordine decrescente: febbre e rash cutaneo. Tutti e tre presenti contemporaneamente solo nel 10% dei casi.

Quindi in un soggetto che presenta insufficienza renale acuta, febbre, artralgie ed eruzioni cutanee è corretto sospettare una nefrite interstiziale acuta; in questo caso eseguendo un esame emocromocitometrico, nel 20-40% dei casi è possibile rinvenire eosinofilia e la presenza di eosinofili nelle urine.

Nel caso in cui la patologia non si presenti come insufficienza renale acuta, si rinvengono segni di danno del tubulo prossimale con escrezione di proteine a basso PM (proteinuria tubulare).

Nefrite interstiziale acuta da infezioni

Forma più rara rispetto alla precedente, si verifica più frequentemente nel rene trapiantato rispetto al rene nativo.

Gli agenti infettivi che possono causare una lesione interstiziale acuta sono prevalentemente virus, abbiamo in particolare:

- Hantavirus: (raro in Italia) possono provocare un quadro caratterizzato da: febbre accompagnata da dolori lombari, addominali, petecchie ed insufficienza renale acuta per infiltrazione di questi germi a livello interstiziale.

- Poliomavirus: questo virus, al pari del CMV, può riattivarsi in particolari condizioni quale quella dei soggetti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Nella popolazione generale l'impatto delle forme infettive resta molto meno frequente rispetto a quello delle forme legate all'assunzione di farmaci; mentre la situazione è diversa tra i soggetti trapiantati.

Pielonefrite acuta

Essa rappresenta una forma di patologia del tubulo-interstizio legata ad infezione.

Il prefisso pielo- indica il coinvolgimento non solo dell'interstizio renale, ma anche dei calici la pelvi renale, dovuto al fatto che il germe giunge al rene risalendo tramite l'uretere. Molto spesso è una patologia unilaterale (a differenza delle forme precedenti che sono bilaterali).

Le cause della pielonefrite acuta sono essenzialmente batteriche: nella maggioranza dei casi da Gram – (E.Coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas ed Enterobacter) e nel 15 % dei casi da Gram + (Stafilococco e Streptococco).

Come giungono i germi a livello dei calici, della pelvi e dell'interstizio? Possono seguire 3 vie:

- Via ascendente (90% dei casi): i germi dalla vescica risalgono tramite l'uretere andando a localizzarsi a livello di pelvi, calici ed interstizio.
- Via linfatica, attraverso i linfatici renali;
- Via ematogena: se è, ad esempio, presente una sepsi da E.Coli questi germi possono andare a localizzarsi a livello del parenchima renale.

(il prof indica una slide) Questo è un quadro istologico di una pielonefrite acuta: i glomeruli non sono coinvolti mentre l'infezione e l'infiltrato si localizzano a livello dell'interstizio e dei tubuli.

Fattori predisponenti lo sviluppo di pielonefrite

Tre sono le fasce di età in cui vi è maggiore incidenza di questa patologia: bambini, donne in età fertile o in gravidanza e maschi anziani con problematiche prostatiche.

L'uretra femminile è più breve dell'uretra maschile questo, facilita l'accesso dei germi in vescica; inoltre il meato uretrale esterno, localizzato in prossimità dell'orifizio anale, è più soggetto all'infezione da parte di germi di origine intestinale come l'E.Coli.

Durante la gravidanza spesso l'utero comprime gli ureteri determinando idronefrosi, condizione di ristagno dell'urina che in tale circostanza presenta maggior tendenza ad infettarsi.

Altre condizioni predisponenti sono:

- Uropatie ostruttive (esempio classico, l'ipertrofia prostatica);
- Reflusso vescico-ureterale: durante la minzione, l'urina refluisce in uretere a causa di un difetto di chiusura dello sbocco ureterale in vescica.

- Vesciche neurologiche: ad esempio dovute a neuropatie periferiche o traumi. i *(N.d.R: si indica come vescica neurologica, un disturbo da alterazione dei fisiologici meccanismi di riempimento-svuotamento della vescica, per una patologia neurologica che altera in parte o in toto i meccanismi neuronali di controllo vescico-sfinteriali. Fonte Wikipedia)*
- Traumi della mucosa uretrale: come si può verificare, ad esempio, a seguito di manovre invasive come cateterismi o cistoscopie.

Clinicamente la pielonefrite acuta è spesso preceduta da disturbi urinari quali disuria e stranguria; successivamente si manifesta la sintomatologia dell'infezione quindi febbre molto elevata, brividi, talvolta nausea e vomito e dolore violento unilaterale al fianco.

Laboristicamente è possibile riscontrare i segni dell'infezione quali: leucocitosi, elevazione della VES; presenza di leucociti, globuli rossi e nitriti (indicatori chimici di infezione) nelle urine, urocoltura positiva e molto spesso è possibile evidenziare positività all'emocoltura, a causa di una fase setticemica dell'infezione.

La prognosi della maggior parte dei casi di pielonefrite acuta, è molto positiva. In alcuni pazienti, soprattutto nei pazienti particolarmente defedati o con problematiche delle vie urinarie sottostanti, vi possono essere delle complicanze in fase acuta, quali:

- Necrosi papillare: rappresenta la complicanza più grave della pielonefrite acuta. Si verifica prevalentemente nei soggetti diabetici le cui papille, a causa della ridotta vascolarizzazione, sono più predisposte all'ischemia e quindi alla necrosi.

La papilla necrotica può staccarsi dalla sua sede causando ostruzione dell'uretere e determinando insufficienza renale.

- Pionefrosi: presenza, a livello di pelvi e calici, di essudato purulento;
- Presenza di uno o più ascessi a livello del parenchima renale (evidenziabili tramite l'esecuzione di una TC): in questo caso vi è la necessità di protrarre la terapia antibiotica per almeno 4 settimane, al fine di evitare la cronicizzazione dell'ascesso.
- Pielonefrite cronica;
- Stato di setticemia generalizzato;
- Insufficienza renale acuta.

FORME CRONICHE

Le forme croniche presentano diversi agenti causali: infettivi, tossici, immunologici e metabolici. Nonostante questa eterogeneità eziologica, sono accomunate tra di loro da:

1. Morfologia: essendo forme croniche sono caratterizzate essenzialmente da atrofia tubulare e fibrosi dell'interstizio, mentre l'infiltrato infiammatorio è meno rappresentato.
2. Clinica: l'esordio è subdolo (a differenza delle forme acute). L'avanzamento della malattia può perdurare per anni senza che il soggetto ne abbia sentore, poiché vengono colpiti lentamente i tubuli renali ed i segni di danno sono rinvenibili non tramite un generico

esame delle urine ma, tramite ricerca di specifici indicatori quali i bicarbonati ed il fosforo; per tale motivo la diagnosi viene, molto spesso, effettuata tardivamente.

Dal 7 – 10% dei pazienti che iniziano la dialisi ogni anno, la iniziano per nefrite interstiziale cronica.

Le forme croniche NON rappresentano l'evoluzione di forme acute (fatta eccezione per la pielonefrite acuta che può cronicizzare) ma, per definizione, derivano dall'accumularsi nel tempo di un danno cronico di varia natura, anche di lieve entità, al compartimento tubulo interstiziale rappresentando la risposta comune finale del rene ad una grande varietà di insulti.

Il meccanismo per cui si determina la fibrosi interstiziale è il medesimo, indipendentemente dall'agente eziologico: il danno cronico agisce determinando:

- Alterazione della funzione delle cellule tubulari (dimostrabile tramite l'alterazione di specifici indicatori);
- Il rilascio di citochine a livello dell'interstizio che promuove la produzione da parte delle cellule tubulari di fattori di crescita con prevalente attivazione dei fibroblasti e la trasformazione epitelio-mesenchimale della cellula tubulare stessa.

Dopo una prima fase di infiammazione (non imponente come quella delle forme acute) prevalgono gli eventi fibrotici a livello dell'interstizio, dove abbiamo aumento della matrice extracellulare e quindi fibrosi interstiziale.

(il prof indica una slide) Vedete che il glomerulo è risparmiato e potete vedere il confronto tra la parete tubulare normale ed una parete atrofica ed ispessita (l'ispessimento è segno di malattia) inoltre nell'interstizio abbiamo poche cellule di infiltrazione ma soprattutto vi è fibrosi (ben evidenziata tramite la colorazione azzurra utilizzata nella slide). Con il progredire della malattia, anche i glomeruli vengono interessati e possono andare incontro a scleroialinosi e processi fibrotici a carico della capsula.

Nelle forme croniche per molto tempo i sintomi clinici possono essere assenti ed i segni laboratoristici sono quelli del danno tubulare, questi ultimi però variano a seconda della porzione di tubulo colpita. Eseguendo un esame delle urine, in un paziente con una forma interstiziale cronica in fase precoce, lo stick risulta normale (assenza di ematuria, proteinuria etc..) è soltanto eseguendo dosaggi specifici che è possibile ottenere un'indicazione del danno tubulare e della porzione specifica colpita dal danno.

Come ricorderete, soprattutto dalla fisiologia, le varie parti del tubulo svolgono funzioni diverse:

- Tubulo prossimale: è essenzialmente destinato al riassorbimento di bicarbonati, glucosio, aminoacidi, fosfati ed altri acidi organici. Il tipo di disfunzione che si rinverrà in caso di danno al t.c.p sarà caratterizzato quindi da ridotto riassorbimento di: Na, bicarbonati, glucosio, acido urico e proteine a basso PM e come conseguenza si avrà: bicarbonaturia, glicosuria, iperfosfaturia, aminoaciduria ed escrezione di proteine a basso PM.
- Ansa di Henle: importante per i meccanismi di concentrazione urinaria tramite il meccanismo dello scambio controcorrente. Se una forma interstiziale cronica interessa prevalentemente la midollare profonda e coinvolge quindi le anse di Henle, clinicamente mi aspetto un paziente che esprima come sintomo principale la poliuria poiché il rene non è in

grado di concentrare correttamente le urine. Per molti anni, infatti, gli unici segni della malattia sono poliuria e nicturia.

- Tubulo distale: deputato alla secrezione di acidi e potassio. Se questa è la porzione maggiormente colpita mi aspetto un paziente che si trovi in una condizione di acidosi ed iperkaliemia; poliuria e perdita di Na con le urine.
- Dotto collettore: deputato al riassorbimento di Na e Cl e quindi in caso di danno a questo livello mi aspetto poliuria ed isostenuria.

Il prof mostra una tabella riassuntiva.

Mano a mano che la fibrosi aumenta vengono interessati anche i glomeruli ed abbiamo riduzione del filtrato glomerulare e proteinuria.

Le cause di queste forme interstiziali croniche sono:

1. Infettive: simili alla pielonefrite acuta ma, che non fanno seguito ad un evento infettivo acuto ma all'infezione cronica persistente delle vie urinarie.
2. Farmaci
3. Tossici
4. Metalli pesanti
5. Immunologiche
6. Metaboliche
7. Forme ereditarie: concernono nel deficit di alcuni enzimi, per cui si produce in eccesso una proteina regolatrice che regola positivamente la fibrosi interstiziale.

Nefrite interstiziale cronica a radice infettiva

Pielonefrite cronica

Processo infiammatorio cronico a carico del tubulo interstizio associato ad alterazioni calico-pieliche.

Nella maggior parte dei casi non rappresenta la complicanza di un evento acuto ma, compare in soggetti con lunga storia di infezione delle vie urinarie. Esistono dei fattori predisponenti come: l'ostruzione delle vie urinarie, reflusso vescico-ureterale ed infezioni delle vie urinarie.

Essendo una patologia che interessa calici, pelvi e midollare profonda per molto tempo i segni ed i sintomi che la caratterizzano sono: poliuria e nicturia; urine a basso peso specifico e perdita di sodio con le urine. Poliuria e nicturia, in quanto espressione del danno tubulare, caratterizzano clinicamente le prime fasi della malattia mentre successivamente compaiono anche il danno glomerulare e vascolare. La pielonefrite cronica colpisce prevalentemente i calici e la parte profonda del parenchima renale (la midollare), all'inizio della malattia.

Il danno renale può essere bilaterale ma molto più spesso è asimmetrico (colpisce solo un rene, o un rene più dell'altro). La malattia dal punto di vista macroscopico/radiologico (urografia) presenta delle lesioni caratteristiche:

- I reni risultano ridotti di volume;
- Sulla superficie renale sono presenti delle cicatrici (scarring) che coinvolgono sia la midollare che la corticale e comportano una deformazione dei calici.

Il prof si riferisce ad una slide. Questo è il disegno di un rene normale, nel quale i calici sono concavi mentre in un rene pielonefritico a seguito dell'evento infettivo, che determina fibrosi, si verifica uno stiramento della corticale verso l'interno e della "coppetta" del calice verso l'esterno con la conseguenza che quest'ultimo da concavo diviene convesso (struttura anche definita a batocchio di tamburo). L'evidenza del quadro sopracitato, a livello radiologico, permette di formulare diagnosi di pielonefrite cronica.

Nefrite interstiziale cronica provocata da farmaci

Abbiamo 4 gruppi di farmaci che più frequentemente determinano tale patologia:

- FANS ed analgesici: negli anni 60-70 sono stati la prima causa di nefrite interstiziale cronica; in particolare la nefrite da Fenacetina (era uno degli antidolorifici più utilizzati) si manifestò in molti pazienti che ne facevano utilizzo. Per quello che concerne i FANS (a differenza del danno che determinano nella nefrite interstiziale acuta che è dose indipendente) essi determinano nefrite interstiziale cronica in quei pazienti che li assumono regolarmente, per un tempo prolungato; il danno inizia nella midollare profonda (sintomo=poliuria) e si possono determinare anche necrosi papillare ed aumentato rischio di sviluppare neoplasie dell'epitelio renale (probabilmente perché i FANS, eliminati per via urinaria, esercitano effetto cancerogeno sull'urotelio).
- Litio: farmaco utilizzato come terapia dei disturbi psicotici. Determina un diabete insipido, poiché rende il tubulo collettore insensibile all'azione dell'ADH.
- Ciclosporina e Tacrolimus: farmaci alla base della terapia antirigetto, con i quali i pazienti vengono trattati per molti anni, per cui il rischio di patologia interstiziale cronica è relativamente alto. Quando in questi pazienti si verifica un peggioramento della funzione renale, si esegue una biopsia per determinare se vi è un danno prevalente interstiziale cronico ed in caso affermativo si elimina o la ciclosporina o il tacrolimus e si cerca di sostituirli con un altro farmaco immunosoppressivo.
- Farmaci antitumorali (cisplatino, fosfamida e carmustina). Il cisplatino può dare una forma acuta, pertanto la sua posologia è proporzionale alla funzionalità renale del paziente ed il farmaco viene somministrato in forma estremamente diluita, molto lentamente ed accompagnato da idratazione massiva prima e dopo la somministrazione al fine di ridurre al minimo il danno tubulare.

Nefrite interstiziale cronica da metalli pesanti

Compare in particolare in alcune zone ed in alcune occupazioni. Soggetti esposti per anni a piombo e cadmio possono sviluppare una nefropatia tubulo-interstiziale cronica.

Nefrite interstiziale cronica da alterazioni metaboliche

Può essere dovuta a:

- Ipokaliemia cronica: forma tipica dei soggetti che abusano di lassativi e diuretici e delle persone anoressiche; in questi pazienti si rinvergono livelli cronici di potassiemia di 1.7/1.8 la conseguenza di questa condizione, è la degenerazione vacuolare delle cellule tubulari che a lungo andare provoca un danno tubulare con conseguenze fibrotiche.
- Iperuricemia cronica: l'acido urico è eliminato prevalentemente con le urine; se esso viene eccessivamente riassorbito a livello tubulare provoca un danno.

- **Ipercalcemia:** l'abbiamo considerata anche parlando del mieloma. Se essa si verifica acutamente, ha come conseguenza una insufficienza renale cronica; se si presenta in forma subdola (come ad esempio in alcune forme di iperparatiroidismo in cui si hanno per anni valori di calcemia di 10.7/10.8) si evidenziano riduzione del filtrato e danno tubulare.

Anche alcuni tossici vegetali possono determinare nefrite interstiziale cronica, in particolare ricordiamo: nefropatia da erbe cinesi e la nefropatia endemica dei balcani.

La **nefropatia da erbe cinesi** è stata individuata per la prima volta in Belgio negli anni '80, in un gruppo di pazienti che si sottopose a cure dimagranti a base di una miscela di erbe contenente tra le altre l'acido aristolochico, sostanza vegetale utilizzata nella medicina tradizionale cinese, che causa una forma di insufficienza renale rapidamente progressiva verso l'uremia e la fibrosi, accompagnata da: anemia sproporzionata ai livelli di insufficienza renale ed aumentato rischio di sviluppare neoplasie uro-epiteliali. La caratteristica microscopica di questa patologia è un' elevatissima fibrosi con infiltrazione infiammatoria praticamente assente. I glomeruli sono risparmiati, e il parenchima renale è pieno di fibrosi.

La **nefropatia endemica dei Balcani** è una patologia che si sviluppa soprattutto in Bulgaria, Romania, Bosnia, Serbia e Croazia ed ha in questi paesi un'incidenza stabile, non è né aumentata né diminuita negli anni, e queste zone non sono mai libere dalla malattia. Sono tutte zone tributarie del Danubio, quindi si pensava che il problema venisse dall'acqua, ma non è così. La malattia non ha specificità di etnia, infatti, nei soggetti che sono emigrati da queste regioni prima dei vent'anni la malattia non si presenta, mentre quelli che si sono trasferiti in queste zone, dopo un periodo di tempo di circa 15-20 anni diventano suscettibili allo sviluppo della malattia e questo evidenzia l'importanza della componente ambientale. La malattia ha un lungo periodo di incubazione (15-20 anni), si tratta di una nefropatia tubulo interstiziale insidiosa a lenta progressione, caratterizzata da: sintomi aspecifici (l'anemia può precedere la comparsa dell'insufficienza renale), manifestazioni del danno tubulare e poi progredisce verso l'insufficienza renale. Tutt'oggi non si sa ancora qual è il tossico determina la malattia, tuttavia sono state effettuate diverse ipotesi:

- Contaminazione delle acque da parte di varie sostanze quali: piombo, arsenico, nitriti, nitrati e silicio (pare che l'ipotesi non sia vera).
- Contaminazione del cibo da parte dell' ocratossina, prodotta dai generi *Aspergillus* e *penicillium*; presente in cereali, caffè, frutta secca e vino.
- Contaminazione da parte dell'aristolochia (quella delle erbe cinesi) dei semi di grano non correttamente trattati, in quanto è un'erba spontanea.

Reflusso vescico-ureterale

Indica il reflusso dell'urina, durante la minzione, dalla vescica in uretere; condizione normalmente prevenuta dalla competenza dello sfintere ureterale presente allo sbocco in vescica. Può essere:

1. **Primitivo:** tipico dei bambini, è conseguente ad una malformazione durante lo sviluppo della giunzione uretero-vescicale. Rappresenta una delle cause principali per cui i bambini subiscono il trattamento dialitico.
2. **Secondario:** compare successivamente nella vita ed è legato ad eventi patologici vescicali o ureterali (tumori, interventi o ipertrofia prostatica che sfianca la parte vescicale).

Il danno renale è determinato dalla quantità di urina che defluisce (in certi casi l'incompetenza è totale mentre in altri, è meno grave) ed è dovuto a:

- Aumento della pressione: l'urina, reflueno tramite l'uretere giunge a livello dei tubuli dove determina un aumento pressorio "sfianca" la parete tubulare determinando così danno; il tubulo danneggiato innesca un meccanismo a livello interstiziale che determina fibrosi;
- L'urina che refluisce nel tubulo e nell'interstizio non è mai sterile e innesca dei meccanismi.
- Infezione che questi soggetti hanno che determina risposta infiammatoria.

Il meccanismo di danno è quindi in parte meccanico (aumento di pressione) ed in parte infiammatorio.

Domanda: *l'aumento di pressione, crea dei danni anche a livello glomerulare?* Sì, l'incremento pressorio si trasmette; tanto è vero che in questi bambini il segno non è tanto l'infezione frequente delle vie urinarie (che hanno comunque) ma, la proteinuria per danno tubulare dovuto all'aumento pressorio.

Si hanno quindi: danno tubulare diretto, danno glomerulare e reazione infiammatoria interstiziale.

Con il termine nefropatia da reflusso vescico-ureterale, intendiamo una lesione del parenchima renale conseguente al reflusso di urina; la gravità del fenomeno è variabile, tale da interessare:

- Parte dell'uretere o tutto l'uretere;
- La pelvi;
- Pelvi e calici, che si presentano dilatati nei reflussi di grado più severo.

A livello di urografia ci si può attendere un quadro di pielonefrite cronica: reni di dimensioni diminuite e calici alterati (a batocchio di tamburo). La diagnosi viene effettuata con cistografia minzionale grazie alla quale, dopo aver iniettato tramite un catetere un mezzo di contrasto in vescica, durante la minzione è possibile evidenziare il reflusso dell'urina.

Il reflusso può essere anche bilaterale.

Lezione di Nefrologia del 31/3/2014 (1)

Sbobbinateur: **Lodi Veronica**. *Revisore:* **Baroni Tommaso**.

Argomento: **Nefropatie vascolari e Trombosi da cristalli di colesterolo**.

Professore: .

Nefrologia 31/3/2014

Prof. Lupo

Sbobbinateur: Veronica Lodi

Revisore: Tommaso Baroni

NEFROPATIE VASCOLARI (pag328 slide)

Il professore illustra tre figure della vascolarizzazione renale 3D per ricordare che il rene è “ricchissimamente” vascolarizzato, è un insieme di arterie di vario calibro, lo stesso glomerulo altro non è che un sistema di piccoli vasi arteriosi un'arteria in entrata e un'arteria in uscita, quindi le patologie che colpiscono i vasi del rene possono andare da malattie che colpiscono le arterie renali a malattie che colpiscono i capillari glomerulari. Questo termine così generico cosa accomuna? Accomuna che le malattie, come vedremo, che sono abbastanza eterogenee dal punto di vista della patogenesi e della clinica e dal punto di vista anatomico-patologico perché si va dalla trombosi alla necrosi passando per l'infiammazione ma che ha una cosa in comune, una lesione appunto a carico dei vasi del rene. Questi vasi del rene possono essere colpiti da malattie che hanno diverse origini, il caso immunologico come vedremo, cause metaboliche, cause meccaniche o alterazioni della coagulazione.

Ora se noi vogliamo fare una prima classificazione delle malattie vascolari del rene dovremo dividerle in **unilaterali** e **bilaterali**.

Come dice il nome stesso unilaterali sarebbero quelle che colpiscono i grossi vasi del rene, quindi arteria renale o la vena renale, generalmente queste nefropatie sono unilaterali, generalmente, colpiscono uno solo dei grossi vasi anche se qualche volta c'è anche l'eccezione, queste sono: le stenosi dell'arteria renale, la trombosi della vena renale, l'infarto renale.

Molto più ricco è il capitolo delle cosiddette nefropatie vascolari bilaterali, quelle forme di nefropatie vascolari che colpendo i vasi più piccoli, e i capillari interessano sempre tutti e due i reni. Un elenco non completo delle forme bilaterali è: nefroangiosclerosi, malattia renale ateroembolica, vasculiti, microangiopatia trombotica, sclerodermia.

Due parole soltanto sull'**infarto renale**. La stenosi dell'arteria renale è più dal punto di vista dell'ipertensione che si accompagna a insufficienza renale cronica o acuta. Come si può arrivare all'infarto renale? O per Trombosi dell'arteria renale o embolia dell'arteria renale. Vediamo due immagini con alcuni tipi di infarto renale, nella prima si vedono delle zone bianche che sono le zone d'infarto, se voi le paragonate con il resto del parenchima che è diverso, nell'altra c'è stato un infarto massivo del rene e vedete che tutto il rene è bianco, la grandezza dipende dall'arteria colpita. Quindi l'estensione e la sede sono determinati dal tipo e calibro dell'arteria colpita. Naturalmente questo si traduce anche in una diversa clinica, perché una volta si vedeva gente che aveva avuto uno o più infartini renali e non se ne era accorta. Può essere asintomatico per infarti ad estensione molto limitata, se invece l'infarto interessa una zona più grande del rene si manifesta con un quadro di insufficienza renale acuta accompagnata da febbre, dolore lombare, ipertensione. In quali condizioni si può provocare una trombosi o un embolia renale? Ecco un elenco di situazioni cliniche le quali sono tutte frequenti al giorno d'oggi in quanto le patologie vasculo-sclerotiche stanno aumentando nella popolazione. Allora vedete che gran parte di queste sono legate alle patologie vasculo-sclerotiche. La trombosi dell'arteria renale può verificarsi anche spontaneamente quando si ha aterosclerosi renale, oppure se si ha un aneurisma all'aorta o arteria renale, patologie infiammatorie dell'arteria renale dette aortiti, alterazioni della coagulazione, vediamo anche alcune condizioni di trauma sull'arteria renale in qualche modo possono provocare

trombosi, per es. traumi di cadute o incidenti stradali, oppure cause dovute all'ospedalizzazione : dopo angiografia, dopo chirurgia, post-trapianto, cioè tutte condizioni...(per esempio post angiografia quando si passa con un catetere in arteria e si tocca l'endotelio si stacca un embolo dalla placca e si può verificarsi l'infarto renale), dopo trapianto è una delle complicanze drammatiche del trapianto renale, perché dove c'è stato un'anastomosi dell'arteria può verificarsi trombosi. Anche altre condizioni possono provocare un'occlusione dell'arteria renale per emboli o originano dal cuore: fibrillazione atriale, valvole cardiache, endocardite, infarto con trombi. Oppure hanno un'altra origine, per es. si rompe una placca ateromastica, o emboli tumorali o emboli grassi. Quindi vedete le condizioni cliniche in cui un infarto renale può verificarsi.

Adesso approfondiamo le nefropatie vascolari bilaterali cioè quelle che colpiscono vasi di calibro più piccolo.

Vasculiti

La vasculite, è una malattia caratterizzata da un processo della parete vasale quindi la lesione anatomo-patologica di base delle arterie renali è infiammazione e necrosi. Le arteriole interlobari/glomerulari/afferenti vadano incontro a infiammazione e necrosi quindi voi capite che già il quadro clinico provocato è sempre un grave quadro clinico di insufficienza renale acuta, perché c'è una parte dei glomeruli e una parte di arteriola che non solo si infiamma ma muore, quindi infiammazione e necrosi .

Mostra una figura, e dice che si vede un vaso renale dove la parete è necrotica e non si distingue più l'intima dalla media dall'avventizia ma si vede del rosso ialino che segna la necrosi e intorno alla parete ci sono tutte queste cellule che infiltrano . Quindi infiammazione e necrosi.

E anche in quest'altra diapositiva si vede sempre un'arteria del parenchima renale con parete necrotica in rosso e un infiltrato infiammatorio che interessa tutta l'arteria renale e anche il suo interno. Immaginate che questa lesione è anche a livello degli altri organi perché sono malattie sistemiche, di una certa gravità.

Queste vasculiti possono interessare qualunque tipo di vaso, in qualunque organo e sono malattie sistemiche in cui il rene è frequentemente coinvolto, soprattutto nelle forme che interessano i vasi di piccolo calibro. E qua veniamo a parlare appunto di che impatto hanno queste vasculiti renali. Non sono rare perché su un milione di persone ce ne sono 10-20 all'anno che clinicamente si manifestano. Più frequenti in alcune parti d'Europa rispetto ad altre per cui si pensa che ci siano alcune influenze geografiche ed etniche che incidono sulla loro manifestazione. È certo che il range d'età in entrambi i sessi in cui più frequentemente si manifestano le vasculiti va dai 65 ai 75 anni. Quindi fasce di età più avanzate soprattutto.

Come si classificano queste vasculiti? La classificazione in generale si fa in rapporto al calibro dei vasi interessati e al quadro laboratoristico. Per cui sicuramente abbiamo la classica diapositiva in cui tutte le vasculiti parenchima renale sono classificate in base al calibro dei vasi colpiti (aorta, a. renale, a. inter lobare, arteriole, glomeruli). Quelle che più frequentemente interessano il rene sono quelle dei piccoli vasi (cerchio rosso su slide) cioè interlobulari arteriole afferente e arteriole glomerulari.

Quelle dei piccoli vasi potete dividerle in due grossi gruppi, quelle legate a DEPOSIZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI nella parete dei vasi, e le abbiamo viste parlando delle glomerulo nefriti, le abbiamo viste con il lupus che sono malattie immunologiche dove gli immunocomplessi non si

depositano soltanto a livello dei glomeruli ma anche dei piccoli vasi e danno infatti manifestazioni cutanee.

Altro tipo di vasculiti dei piccoli vasi sono quelle LEGATE ALLA POSITIVA' NEL CIRCOLO AGLI ANCA (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili). Gli ANCA sono un dato di laboratorio recente, e si è visto essere un anticorpo presente nel siero di molti di questi pazienti con questo tipo di vasculiti. Per cui in base all'immunofluorescenza sulla biopsia si identificano due tipi di vasculiti dei piccoli vasi: quelle da immunocomplessi e quelle legate agli ANCA in cui la FLUORESCENZA è NEGATIVA. Perché non è legata alla deposizione di immunoglobuline o attivazione del complemento, ma è legata all'azione di questi ANCA, che vedremo infiammano e mandano in necrosi la parete dei vasi. Quindi FLUORESCENZA POSITIVA sui vasi da immunocomplessi, FLUORESCENZA NEGATIVA che si chiamano pauci immuni appunto perché la fluorescenza è negativa.

I tre principali tipi di questa vasculite pauci immuno o ANCA positiva sono tre con definizione clinica: 1) granulomatosi di Wegener 2) poliarterite microscopica 3) la sindrome di Churg -Strauss . Cosa sono queste vasculiti ANCA associate? Gli ANCA si riscontrano in individui aventi queste tre sindromi. Questi ANCA sono di due tipi i c-ANCA e i p-ANCA. C vuol dire che questi anticorpi sono diretti contro il CITOPLASMA, P che sono diretti contro il PERINUCLEARE . Gli ANCA sono diretti contro diversi antigeni dei polimorfonucleati, i c-ANCA sono diretti contro la proteinasi 3, i p-ANCA contro la mieloperossidasi.

Illustra una foto dei c e p-ANCA e loro bersagli detti prima. Queste tipologie di ANCA sono utili ai fini diagnostici: vedete che i c-ANCA sono più frequenti nella granulomatosi di Wegener, mentre i P sono più frequenti nella poliarterite microscopica e nella Churg-Strauss. Frequenti ma non esclusivi attenzione. Questi ANCA hanno una predisposizione genetica, abbiamo individui che a un certo punto iniziano a produrre questi ANCA, ci sono persone che li hanno in circolo senza avere patologia, ma se una persona li ha in circolo è più probabile che si scateni la vasculite. Questa predisposizione genetica di autoimmunità può essere scatenata da eventi banali: infiammazioni, assunzione di alcuni farmaci (i più frequenti). Che ruolo hanno gli ANCA? Se ho un'infezione, le citochine prodotte dall'infezione causano un up regolazione delle molecole di adesione dell'endotelio e attivano i macrofagi e i monociti, i PMN attivati esprimono le loro molecole: proteinasi e mieloperossidasi, e circolano, così facendo aderiscono all'endotelio e gli ANCA a livello dell'endotelio trovano questi PMN con i loro antigeni in superficie. Quindi li attaccano, li rompono, i PMN contengono enzimi litici che vengono rilasciati all'esterno, e questo da infiammazione e necrosi. Si vedono le lesioni nella diapositiva che segue con necrosi e infiammazione del parenchima.

La clinica quale è? Le vasculiti sono malattie sistemiche quindi non è solo il rene che manifesta il suo impegno ma questo è sistemico. Abbiamo dei sintomi d'esordio aspecifici, che sono comuni a tutti (essendo malattie sistemiche immunologiche): febbre che non risponde a terapia, malessere, astenia, artralgie, mialgie, tosse con impegno polmonare. Quindi sono sintomi aspecifici generali di malessere che possono durare settimane o mesi prima che compaia il danno renale importante, acuto. Questi sintomi si associano alle manifestazioni tipiche peculiari delle varie vasculiti che dipendono da che tipi di organi sono prevalentemente coinvolti. Gli organi possono essere tanti: il sistema nervoso, il muscolo, lo scheletro, il gastrointestinale, il polmone che il più gravemente coinvolto e condiziona la prognosi infausta o meno, il cuore i vasi e il rene. Il rene quando viene interessato dal punto di vista clinico con un quadro di insufficienza renale acuta rapidamente progressiva, cioè nel giro di pochi giorni porta a un'abolizione completa della funzione renale. Nel coinvolgimento multi sistemico si vede che alcuni organi sono più frequentemente colpiti in un tipo di vasculite rispetto all'altra. Le due più frequenti per quanto riguarda i piccoli vasi

sono la poliarterite microscopica e la Wegener. Vedete che il polmone è interessato nel 90% della Wegener, poi naso-orecchio –gola è una caratteristica della Wegener , l'apparato neurologico e gastro intestinale anche, il rene è coinvolto più frequentemente in entrambi. Le lesioni istologiche nelle arteriole e capillari avremo infiammazione (infiltrato) e necrosi, a livello dei glomeruli la stessa cosa perché anche questi sono arteriole a tutti gli effetti. Quindi troverete necrosi nelle anse glomerulari, proliferazione extra capillare e immunofluorescenza negativa perché sono associati agli ANCA. Da tenere presente che quando si fa la biopsia renale si preleva un frammentino di rene, per cui non è detto che in quel frammentino voi avete sia arterie che glomeruli, potete trovare la lesione solo a uno dei due livelli. Nella Wegener altra caratteristica istologica importante è che intorno al vaso o al glomerulo colpito si formano dei granulomi. Questi granulomi perivascolari o periglomerulari sono caratteristici della Wegener. La poliarterite microscopica come sintomi extrarenali sono uguali per tutti: febbre, artromialgie, astenia ecc come sintomi polmonari abbiamo un quadro grave con infiltrati polmonari ed emorragie che possono compromettere la sopravvivenza. A livello renale abbiamo insufficienza renale rapidamente progressiva. Illustra una slide con una biopsia dove si vede sia un'arteria renale che un glomerulo, entrambi colpiti, arteria necrotica con infiltrati come nel glomerulo. In un'altra diapositiva si vede solo il glomerulo colpito, con necrosi rossa e una proliferazione extra capillare, come se fosse un'arteria. Anche questo tipo di vasculite in cui sono colpiti prevalentemente i glomeruli, la necrosi può essere non molto elevata, dipende da che glomeruli vengono presi con la biopsia. La Wegener descritta per la prima volta da Ostorini in soggetti con riniti, sinusiti recidivanti facendo la biopsia della mucosa scoprirono dei granulomi particolari. Nella Wegener spesso la sintomatologia che prevale è quella otorino, quindi rinorrea, sinusiti recidivanti, interessamento tratto respiratorio superiore, seni paranasali e nasofaringei , poi avrete anche impegno polmonare, da porre in diagnosi differenziale con la TBC perché forma delle escavazioni, e al livello del rene avrete necrosi dei granulomi vascolari o periglomerulari. La caratteristica della Wegener è quella di avere sintomi delle vie aeree superiori quindi rinorrea, sinusiti, otiti e quando interessa il polmone il quadro è già più grave perché avrete delle cavitazioni polmonari e dell'emottisi. L'istologia della Wegener è caratterizzata dalla formazione attorno ai vasi necrotici di granulomi, a palizzata, fatto da cellule di diverso tipo. Qui è solo il vaso che è interessato. Nella diapositiva successiva si vede un enorme granuloma che si forma intorno al glomerulo, vede le anse distrutte e una struttura a palizzata attorno: il granuloma periglomerulare. Quando è colpito il polmone non si vede più un polmone bianco, ma guardate che cavitazioni che da, cavitazioni che possono porre il problema di diagnosi differenziale con la TBC cavitaria. Molto meno frequente è la poliarterite nodosa è sempre una malattia necrotizzante, infiammatoria della parete dei vasi ma a differenza delle altre viste prima NON colpisce i vasi di piccolo calibro MA quelli di medio calibro del parenchima renale e questo da una certa pressione all'interno e questo determina degli aspetti particolari radiologici che sono questi: il fatto che c'è una nodosa si possano formare degli aneurismi la dove la parete è stata colpita dall'infiammazione e dalla necrosi ovviamente essendoci una pressione all'interno della parete colpita può formarsi un micro aneurisma, e questi erano considerati patognomoni della poliarterite nodosa. Gli stessi micro aneurismi si possono trovare anche a livello dei vasi dell'apparato gastrointestinale. Queste malattie interessano tutti i vasi del nostro organismo.

Microangiopatie trombotiche

Passiamo ora a un'altra malattia sistemica che colpisce i piccoli vasi del rene, in realtà un gruppo di malattie che va sotto il nome di MICROANGIOPATIA TROMBOTICA il nome ci dice già che è una trombosi dei piccoli vasi ed è una sindrome che si caratterizza con tre dati molto chiari, se li abbiamo tutti e tre la diagnosi viene di conseguenza: 1) piastrine basse 2) anemia emolitica 3) insufficienza renale acuta. Questa patologia è dovuta a trombosi che si scatena a livello del

microcircolo, e questa trombosi ha questo modo di manifestarsi: - danno dell'endotelio e dei piccoli vasi, tutti noi possiamo avere un danno endoteliale il problema è come questo danno viene restaurato. In questi soggetti quando si verifica questo danno si ha una risposta anomala abnorme, per cui si formano trombi quindi un danno dell'endotelio dei piccoli vasi questi meccanismi sono inefficaci o insufficienti quindi non c'è un restauro normale del danno quindi si formano dei trombi piastrinici nel micro circolo che danno consumo di piastrine quindi spiegano la piastrinopenia, provocano una trombosi negli organi, provocano un danno negli organi coinvolti che può essere rene ma anche cervello, mi dà anemia emolitica perché i globuli rossi passando nei vasi trombizzati vengono proprio rotti, subiscono un danno meccanico.

Questa trombosi del microcircolo dal punto di vista clinico può manifestarsi in due maniere la prima si chiama sindrome emolitico uremica è più frequente nell'infanzia, importante di questa sindrome è che spesso il rene è l'unico organo coinvolto a parte l'anemia e la piastrinopenia dal punto di vista clinico cervello e cuore non sono coinvolti ma solo il rene. L'altro invece è la porpora trombotica trombocitopenica è più frequente nell'adulto e ha gravi importanti manifestazioni sistemiche sia nel cuore che nel cervello.

Vediamo cos'è la sindrome emolitico uremica: adesso si pensa che ce ne siano due tipi. Un tipo è quella TIPICA classica collegata alla diarrea dovuta a una tossinfezione alimentare da verotossine di E.coli, queste tossine danneggiano l'endotelio che non riesce ripararsi per motivi probabilmente genetici e scatena in questi bambini la sindrome emolitico uremica che è preceduta dalla diarrea prevalente in età pediatrica si manifesta dopo gastroenterite con diarrea. Oltre questa sindrome tipica si è visto esserci questa cosiddetta ATIPICA, ci sono dei casi che non sono preceduti dalla diarrea quindi non c'è stata l'infezione gastrointestinale da verotossine ma sono scatenate da infezioni banali, o da farmaci, qualche volta da farmaci o spontaneamente in gravidanza, soprattutto a carattere familiare perché sono legate a un difetto del complemento. Una carenza plasmatica o disfunzione del fattore H del complemento con quindi il sistema del complemento sempre iperattivo, in queste condizioni anche se c'è una lieve lesione endoteliale per qualsiasi motivo, la deficienza del complemento accentua il danno e attiva la componente infiammatoria e la trombosi piastrinica. Ora questa seconda forma si è visto avere una valenza molto importante perché è più frequente di quello che si pensava e richiede studi più approfonditi. Se avete un bambino o un giovane con la sindrome emolitico uremica è indispensabile fare la ricerca di mutazioni del sistema H o di altri fattori del complemento, perché se ha una mutazione di una di queste proteine anche se è un giovane non può essere trapiantato di rene perché sicuramente la malattia recidiverà. È obbligatorio ricercare questa mutazione. Dal punto di vista clinico questa sindrome è la causa più frequente di insufficienza renale acuta in età pediatrica, due ogni più di 100'000 bambini all'anno, e un picco di incidenza nei bambini inferiori ai 5 anni quindi colpisce bambini molto piccoli. Ma non esclusivamente. L'eziopatogenesi è un background genetico perché non riescono a restaurare normalmente l'attività endoteliale, è un'infezione nel 90% dei casi dell'infanzia la malattia è associata a E.coli o Shigella che secernono verotossina che si lega a dei recettori presenti sulle cellule endoteliali e sui capillari glomerulari e arteriole renali con affinità di molto superiore. Ecco perché il rene è particolarmente colpito, perché le arteriole renali e capillari glomerulari hanno un'affinità per queste tossine che è superiore agli altri vasi, e quindi l'azione tossica è scatenata soprattutto a livello del parenchima renale. Per cui danno: danno all'endotelio, aggregazione piastrinica, in questi soggetti generalmente per motivi genetici non vengono rotti i multimeri del VWF prodotto dalle cellule endoteliali quando c'è un danno endoteliale(?) che determinano coagulazione intra vascolare e frammentazione dei globuli rossi.

Quali sono le fonti di infezione? Classicamente questa è legata a una tossi-infezione alimentare, però attenzione se ricordate l'epidemia della Germania di due anni fa, che non si capiva da dove partiva, comunque in genere è qualcosa che è stata a contatto con feci, con materiale fecale. Però

classicamente le epidemie dei bambini erano date o da formaggio o da hamburger. Quindi carne poco cotta e latte non pastorizzato formaggi e acqua contaminata.

Il quadro clinico: c'è generalmente una sindrome prodromica che sono episodi gastroenterici, colite emorragica e poi dopo compare il danno renale. Per cui dopo sette dieci giorni dai sintomi prodromici, mal di pancia diarrea soprattutto, comparsa di astenia, pallore, porpora poi dolori addominali, febbre, manifestazioni neurologiche, eventualmente splenomegalia e ittero. Se fate gli esami avrete anemia con emolisi, schistociti, piastrine basse aumento della bilirubina segni di emolisi produzione fibrinogeno e i segni dell'insufficienza renale acuta.

Se la sindrome emolitico uremica di solito interessa i bambini e anche gli adulti ed è legata prevalentemente a infezioni, vedete che la porpora trombotica trombocitopenica può essere si legata a infezioni ma può manifestarsi o per motivi idiopatici, o per farmaci o in corso di patologie autoimmuni, in gravidanza o in soggetti con tumori. Si è visto che in quasi tutti questi casi di porpora i soggetti hanno un deficit assoluto o relativo della proteinasi ADAMTS13. Questa cliva i multimeri del VWF prodotti, lo spezzetta in frammentini, quando questo enzima manca o è deficiente, perché in alcuni casi è visto che i soggetti non lo producono in altri casi hanno anticorpi contro questo fattore. Questi multimeri grandi del VWF rimangono grandi ed innescano l'aggregazione piastrinica. Queste immagini di un lavoro dell'anno scorso mostra che con una lesione endoteliale dall'endotelio si producono queste lunghe catene di VWF, questa ADAMTS 13 li spezzetta, quando manca o non funziona il multimero di VWF rimane intero ed innesca i meccanismi di aggregazione piastrinica. All'inizio la risposta è fisiologica, dopo di che manca qualche cosa e il processo fisiologico diventa patologico. La conseguenza è che nell'arteriola afferente e nel glomerulo ritrovo capillari trombizzati, quindi un a trombosi massiva di questi capillari. Illustra immagini di arteriole renali trombizzate con trombi che occludono parzialmente i vasi, i globuli rossi passando si frammentano, questa è la spiegazione dell'anemia emolitica con schistociti. Fa vedere altre immagini sempre di arteriole trombizzate al microscopio elettronico e a fluorescenza. In queste due immagini si vede cosa accade nei casi in cui i pazienti sopravvivono, si vede un'arteria del parenchima renale con uno SLAMINAMENTO A BUCCIA DI CIPOLLA, tante lamina perché dove c'è stato il danno trombotico non c'è un restauro normale dell'endotelio per cui la proliferazione continua in maniera anomala formando queste bande concentriche continue e nel lume abbiamo residui di trombo. Il danno dell'ipertensione arteriosa rimane grave.

TROMBOSI DA CRISTALLI DI COLESTEROLO (non ci sono le slide!!!)

Fino a 20 anni fa si riteneva una possibilità teorica. Ora è una condizione frequente di insufficienza renale e aterosclerotici negli anziani. È una conseguenza dell'aterosclerosi sistemica. Che cosa intendiamo per trombosi da cristalli di colesterolo? È una malattia multi sistemica data da occlusione delle piccole arterie da emboli di cristalli di colesterolo che si staccano da placche aterosclerotiche dell'aorta o suoi grossi vasi. Quindi di base si ha un'importante aterosclerosi da cui per motivi spontanei o iatrogeni più frequentemente, si staccano questi cristalli, vanno in circolo e colpisce molti organi fra cui anche il rene. È una Malattia sistemica, patologia dell'età avanzata, colpisce soprattutto soggetti ipertesi, fumatori, diabetici. Tutte condizioni che mi danno presenza di placche aterosclerotiche nell'aorta o suoi grossi vasi. Vediamo un disegno e una foto con una placca aortica lesionata da dove si staccano i cristalli di colesterolo, che appaiono chiari internamente e filiformi che si possono staccare e andare in circolo. In quali condizioni si staccano e vanno in circolo? Ciò può avvenire spontaneamente, però nell'80% dei casi è provocata da chirurgia vascolare con interventi sull'aorta addominale o by-pass aorto-femorali, quando si fa sostituzione di carotidi e operazioni alle arterie renali. Però quella più frequente nella pratica clinica è quella che

si verifica dopo coronarografia, aortografie e angioplastiche. Sono le causa più frequenti! Le spontanee sono rare! L'altra possibilità è quando si mette in terapia anti-coagulante il flusso di sangue maggiore rompa la placca e liberi i cristalli. Se si sospetta si diagnostica, se ricovero un soggetto anziano con insufficienza renale rapida e progressiva la prima cosa che si fa è guardare i piedi. Perché se i piedi hanno delle lesioni su dita o pianta del piede la diagnosi è fatta. Perché questi aghi di colesterolo vanno in tutte le arteriole, anche nelle arteriole delle cute e siccome la cute è uno specchio di quello che accade vediamo queste lesioni nel piede con pianta scura e dita necrotiche. Se si fa a biopsia si troverà un'arteriola con dentro i cristalli di colesterolo. Fa vedere altri esempi di lesioni cutanee. Potete avere anche manifestazioni gastro-enteriche fino al 50% dei casi, perché trovate cristalli di colesterolo nella mucosa gastrica o nelle piccole arterie del colon, se avete una manifestazione gastroenterico, a parte il dolore avrete una possibilità di infarto intestinale e pancreatite acuta. Quindi vedete che è una malattia sistemica che può essere molto grave. In alcuni casi anche il sistema nervoso centrale può essere interessato, allora avrete a parte la cefalea, una fugace amaurosi fino a paresi e neuropatie, e se si guarda il fondo dell'occhio anche nelle arterie della retina si possono trovare cristalli di colesterolo. Quando è interessato il rene? Nel 50% dei casi. Si vedono alcuni esempi di deposizione di cristalli di colesterolo nelle varie arteriole del parenchima renale, anche nei capillari glomerulari. Il quadro quando c'è è di insufficienza renale acuta a rapida evoluzione o ipertensione o infarto renale anche se è interessata una grossa arteria.

La patogenesi delle manifestazioni renali: non è soltanto una malattia legata all'occlusione, in realtà alla formazione di questo tappo segue o precede una fase infiammatoria, di infiammazione delle arterie quando si depositano questi cristalli di afflusso di PMN ecc nella fase precoce. La fase di infiammazione dal punto di vista laboratoristico ha un corrispettivo perché se si fa un esame si vedono un'eosinofilia, un aumento della VES, leucocitosi, addirittura nel 25% una riduzione del complemento a conferma che nella prima fase c'è un'attività immunologica dell'endotelio, si discute se una terapia precoce con altri dosaggi di cortisone possa bloccare la malattia. Non ci sono ancora i presupposti per la certezza ma potrebbe essere. L'interessamento renale si presenta con un rapido innalzamento dell'azotemia e creatinemia dopo un mese dall'evento scatenante. La proteinuria se presente non è un gran che, l'ipertensione frequente, la diuresi è conservata, occlusione dell'arteria intralobulare. La cosa più importante è questa: è una di quelle condizioni in cui l'identikit per sospettarla è: paziente diabetico aterosclerotico, che ha fatto giorni prima una di quelle manovre viste e ha un'insufficienza renale dovete sospettarla subito. Se guardate i piedi poi avete un'ulteriore indicazione anche se fate una ricerca degli eosinofili e la PCR. Ricordate che negli ultimi anni sta diventando una condizione molto frequente di insufficienza renale.

Lezione di Nefrologia del 7/4/2014 (1)

Sbobinatore: **Martinelli Federico**. *Revisore:* **Bixio Riccardo**.

Argomento: **Insufficienza Renale Acuta (Prerenale, Renale, Postrenale)**.

Professore: .

Insufficienza renale acuta: è una condizione morbosa caratterizzata da una rapida (rapido è qualcosa che si manifesta in max 48h) diminuzione delle funzioni renali. Non solo la capacità escretoria, TUTTE le funzioni renali vengono meno.

Può essere seguente ad alterazioni funzionali o strutturali dei reni, una quota di queste insufficienze sono legate ad alterazioni emodinamiche sistemiche renali, una parte invece è legata a danno del parenchima (visibili con biopsie/autopsie).

Quanto deve diminuire la funzione renale perché si parli di IRA? (*per il relatore: da qui uso IRA per intendere insufficienza renale acuta e IRC per la cronica*)

Esistono due paradigmi di definizione. Qui si presenta quello dell'ATI.

In ogni caso la riduzione di funzione deve avvenire in 48h e dev'essere caratterizzata da uno di questi 3 parametri:

- incremento assoluto del valore di creatinina maggiore o uguale a 0,3 mg/dl (ovvero che se un soggetto normale con 1 di creatinina, domani ha 1,3, questa è già IRA)
- l'aumento della creatinina superiore del 50% rispetto al basale (se uno ha già 1,5 perchè ha una IRC e peggiora del 50%, allora avrà una IRA)
- presenza di Oliguria, ovvero emissione di urine inferiore a 0,5 ml per kg di peso/h, per più di 6h, (quindi se un soggetto non urina per più di 6h ha una IRA)

(vedi slide)

Le forme più gravi (che necessitano di dialisi) hanno incidenza di 50-100 casi per milione di persone all'anno.

Le forme meno gravi (che non hanno bisogno di dialisi) hanno incidenza di 200-300 casi per milione di persone all'anno, un'incidenza elevata! Considerando per fasce d'età diventa ancora più elevata, oltre i 65 anni l'incidenza diventa di 500, sopra gli 85 anni supera i 1000/anno per milione. Quindi l'incidenza di IRA aumenta con l'età.

Questo ha una motivazione nelle modificazioni fisiologiche del rene con l'invecchiamento, che rendono ragione di questo aumentato rischio di IRA nell'anziano.

Il rene dell'anziano ha perso la capacità di ripararsi ed è un rene che reagisce male agli stress ed alterazioni del volume urinario, ha una capacità di mantenere l'omeostasi minore ed è maggiormente suscettibile ai farmaci e ai tossici (una delle cause più frequenti di IRA).

L'IRA si può sviluppare in due contesti: a casa o in ospedale. Quello più frequente è l'ospedale (70-80% di casi).

Questi due lavori dell'83 e 2002 (vedi slide) hanno usato gli stessi criteri di definizione di IRA e sono stati fatti nello stesso ospedale: alla fine degli anni '70 la IRA si sviluppava nel 5% dei ricoverati, alla fine degli anni '90 si sviluppava in oltre il 7% dei ricoverati.

Quindi la IRA che si sviluppa in ospedale sta aumentando con gli anni, perché?

- l'età media e dei ricoverati è aumentata
- l'aggressività diagnostica e terapeutica è aumentata (TAC, operazioni più invasive, ecc..)

L'incidenza della IRA aumenta anche in ospedale con l'aumento dell'età dei pazienti considerati.

Se voi avete un paziente con IRA trovate aumento creatinina e azotemia (che esprimono perdita funzione escretoria), aumenta il fosforo, si riduce la calcemia, c'è un'acidosi metabolica e un'iperpotassiemia (queste ultime due sono quelle che rendono necessaria la dialisi o condizionano la morte del paziente).

Le urine sono variabili a seconda dei casi: in alcuni abbiamo urine ridotte (oliguria (sotto i 400ml) o anuria(quando è a 0ml)), nei casi meno gravi la diuresi è conservata ma i parametri peggiorano velocemente.

Questi ultimi sono i casi più subdoli, perché il soggetto che continua a urinare non viene controllata la creatinina e le urine, e si può non intervenire in tempo.

La cosa che può rendere l'IRA molto grave è il fatto che, specie nei casi più severi, c'è un'interessamento acuto di tutto l'organismo, quindi un quadro multisistemico (gastrite uremica, pericardite, anemia, maggiore suscettibilità alle infezioni, maggiore probabilità di aritmie, edema polmonare, encefalopatia uremica, coma, fino alla morte).

Mediamente nei casi senza complicazioni (emorragie, infezioni, etc) la mortalità è fra il 7 e il 23%, non è bassa!

Nei pazienti più critici (in ambiente chirurgico e nelle rianimazioni) la mortalità può arrivare a 50-80% nonostante la dialisi!

Quindi quando si sviluppa una IRA, soprattutto in ambito chirurgico, il segno prognostico è fortemente negativo.

Didatticamente la IRA si suddivide in pre-renale, renale e post-renale:

- pre-renale quando il danno è fuori dal rene (detta anche funzionale)
- renale quando c'è un danno anatomico del parenchima renale
- post-renale significa che il problema è a valle (ureteri, vescica, di solito il danno è meccanico)

Meccanismi, cause, lesioni, terapia e prognosi sono diverse nelle tre situazioni.

Nella popolazione generale prevalgono le forme pre-renali, nei pazienti ricoverati prevalgono le forme renali, le post-renali sono le meno frequenti in entrambi i contesti.

IRA PRERENALE

Causata da un'acuta e prolungata riduzione della perfusione renale, perchè è calata molto la pressione o è calato molto il volume circolante. E' una forma legata quindi ad alterazioni emodinamiche con riduzione del flusso ematico renale e del filtrato glomerulare.

Quando l'insufficienza prerenale si prende per tempo, siccome non c'è un'alterazione delle strutture renali, è prontamente reversibile se le cause che l'hanno prodotta vengono corrette. Quindi è importante riconoscerla presto perché è un'alterazione funzionale emodinamica.

(vedi slide)

Questo grafico ricorda l'autoregolazione renale, che cos'è?

Quando la pressione sanguigna varia, il volume plasmatico renale non si modifica, perché l'autoregolazione si basa sui meccanismi di compenso tra le due arteriole afferente ed efferente a seconda della pressione per meccanismo miogeno: se aumenta la PA c'è una vasocostrizione, se diminuisce la PA c'è una vasodilatazione dell'arteriola afferente per far arrivare più sangue al glomerulo.

C'è poi un altro meccanismo di autoregolazione: il feedback tubulo-glomerulare.

Qualcosa che il tubulo capta come segnale, poi lo trasmette al glomerulo come segnale efferente, cioè se varia il contenuto di sodio, questo stimola il sistema renina-angiotensina, e c'è vasocostrizione dell'arteriola afferente.

Quindi c'è l'attivazione del sistema renina-angiotensina in funzione del sodio che arriva alla macula densa.

Questo meccanismo si può rompere quando:

- c'è una forte deplezione di volume
- c'è una riduzione molto marcata della pa
- il volume è sequestrato da qualche parte
- è alterata l'emodinamica infrarenale

Quando si riduce marcatamente volume o pressione c'è vasocostrizione per i motivi detti prima (specie nella corticale perché i glomeruli sono là), questo determina riduzione del flusso ematico corticale, riduzione del filtrato glomerulare e giustifica l'oliguria.

A sua volta si ha un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con minore escrezione di acqua e sodio, e il circolo si autoalimenta.

Cause di ira pre-renale (vedi slide):

- il volume circolante si riduce per: forte emorragia, vomito prolungato, sudorazione profusa, ustioni, abuso di diuretici, diarrea profusa, ipovolemia relativa per sequestro liquidi nel terzo spazio (addome occluso, edema, altre sindromi da compartimentazione).
- il cuore non pompa: scompenso, aritmie, embolie polmonari, infarto, ecc..
- cause emodinamiche sistemiche (ipotensione sistemica): shock, sepsi, ecc..
- alterata emodinamica renale: emodinamica alterata per farmaci come FANS, ace inibitori e sartani (che inibiscono il sistema RAA).

Bisogna riconoscere se è IRA prerenale e poi se è funzionale od organica.

Per questo ci sono 2 esami per farlo:

Se è forma funzionale ad esempio per ipoperfusione, c'è un'osmolarità urinaria elevata, si può fare il peso specifico delle urine (che sarà alto, oltre 1020) perché il rene starà concentrando per ripristinare volume e pressione.

Alterazione emodinamica renale da farmaci (FANS, ace inibitori, sartani) (vedi slide)

In condizioni normali il filtrato glomerulare (determinato dalla pressione dei capillari), è regolato da tono delle arteriole afferente ed efferente per mantenere una pressione stabile.

Se un soggetto assume FANS, questi inibiscono le prostacicline, e tramite questi tolgono dolore ed infiammazione. Le prostaglandine sono importanti elementi per regolare la vasodilatazione delle arteriole, perciò con l'assunzione di FANS si perde la vasodilatazione dell'arteriola afferente e quindi il filtrato glomerulare crolla. Se si assumono FANS per pochi giorni non succede niente, ma ci sono condizioni in cui un soggetto è già predisposto ad alterazione emodinamica, per cui anche un piccolo stress fa precipitare il filtrato glomerulare.

Le condizioni di predisposizione sono:

- malattia renale cronica
- età avanzata
- ipovolemia (gli anziani sono in condizione di depressione idrosalina poiché hanno iposodiemia e ipovolemia, anche perché bevono poco, perciò partono da una situazione a rischio)
- ipotensione
- cirrosi
- scompenso cardiaco

In questi casi i FANS fanno precipitare la pressione e portano allo sviluppo di IRA. Esistono diversi dati in letteratura che legano i due fatti.

In uno studio su 121000 soggetti, oltre i 65 anni, che assumevano FANS, si è visto che, dopo 3 settimane di terapia, questi sviluppavano IRA nei trenta giorni dopo la terapia in una percentuale doppia rispetto il gruppo di controllo.

Uso cronico di ace inibitori e/o sartani (bloccano il sistema RAA)

Quando si riduce la pressione abbiamo visto che si costringe l'arteriola efferente e si vasodilata l'arteriola afferente, se un soggetto prende sartani o ACE inibitori non funziona il sistema RAA, non si ha la vasocostrizione dell'arteriola efferente, cala la pressione dei capillari glomerulari e quindi il filtrato. Il contrario dei FANS (in cui si perde la vasodilatazione dell'arteriola afferente).

Se uno poi assume FANS e inibitori del sistema RAA, è anche peggio.

Le condizioni a rischio di sviluppo IRA nei soggetti che prendono questi farmaci sono:

- stenosi bilaterale arterie renali (che fa crollare la pressione dei glomeruli)
- ipovolemia

- deplezione salina
- ipotensione
- scompenso

Quando si somministrano FANS, ACE inibitori o sartani, è opportuno controllare a una settimana dall'inizio della terapia la creatininemia (specie se il soggetto è anziano).

Se la creatinina aumenta oltre il 30% bisogna sospendere il farmaco.

Il rischio maggiore è per i soggetti già in terapia che prendono questi farmaci anche dopo interventi chirurgici. Se c'è caldo, febbre, vomito, diarrea, bisogna sospendere questi farmaci (per il rischio di ipotensione).

Infatti i periodi di maggior sviluppo di IRA (specie negli anziani) sono: quello delle influenze (per febbre e diarrea) e l'estate.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA RENALE

Danno anatomico delle strutture del parenchima renale.

Possono essere danneggiati: i tubuli (necrosi tubulare acuta è la più frequente causa di IRA renale), l'interstizio (nefrite interstiziale acuta), i glomeruli (glomerulonefrite), vascolare (vasculiti, microangiopatia trombotica, tromboembolia, cristalli di colesterolo ecc..).

Le glomerulonefriti che danno IRA sono quelle in cui c'è massivo interessamento del parenchima delle anse glomerulari.

Necrosi tubulare acuta

E' la morte delle cellule del tubulo, specie di quello prossimale, essa può avvenire per:

- ischemia prolungata (le stesse cause che abbiamo visto di ira prerenale, se mantenute a lungo portano la morte delle cellule tubulari)
- tossine, farmaci
- pigmenti (emoglobina, mioglobina)

(vedi slide)

Dal punto di vista anatomo-patologico In questa immagine è rimasta la parete tubulare ma sono scomparse le cellule tubulari e nel lume ci sono i detriti delle cellule, la cellula quindi va in necrosi e si stacca dalla parete del tubulo e questi detriti cadono nel lume dei tubuli.

In questa immagine la cellula si sta staccando dalla parete e non si vedono nuclei.

Come si può sviluppare la necrosi cellulare: 50% causa ischemica, 35% nefrotossico, 15% multifattoriale (la causa più frequente in ambiente ospedaliero).

Dal punto di vista concettuale le due estremità sono necrosi e tossine.

L'ischemia prolungata provoca a livello cellulare un'insieme di modificazioni come l'attivazione di meccanismi infiammatori, la produzione di ROS, e tutta una serie di meccanismi che portano a necrosi e alterazioni delle membrane, del citoscheletro e attivazione di meccanismi di ossidazione.

Se c'è un danno tossico o ischemico (i meccanismi alla fine sono uguali), le cellule perdono la loro polarità, si altera il citoscheletro e la cellula va in necrosi, si stacca dalla parete e precipita nel lume tubulare.

(si sta ripetendo abbastanza)

Oltre alla necrosi tubulare con danno anatomico si attiva il meccanismo dell'infiammazione intrarenale; vasocostrizione, richiamo di polimorfonucleati, riduzione flusso ematico renale.

Il rene non funziona più per ostruzione del tubulo per i detriti (con retrodiffusione flusso urinario attraverso membrana basale) e per alterazione dell'emodinamica (vasocostrizione dell'arteriola afferente infiammatoria) con riduzione del filtrato glomerulare. Ricordatevi che il nefrone è fatto di glomeruli e tubuli e ciò che accade in un compartimento influenza l'altro.

Danno tubulare acuto da farmaci

Farmaci che possono provocare necrosi tubulare acuta: (vedi slide)

- molti sono antibiotici: aminoglicosidi, vancomicina, cefalosporine, ecc..
- antitumorali: cisplatino, metotrexate
- bifosfonati (usati nella terapia dell'osteoporosi)
- Ig in vena
- alcuni farmaci antivirali

A differenza da quello che accade nella Nefrite interstiziale acuta, dove quello che accade è un danno immunologico, basta una compressa, se il soggetto è sensibilizzato. Non è legato a errore terapeutico o sovradosaggio.

In questo caso, invece il danno è legato al sovradosaggio: elevato in assoluto o relativo alla capacità renale del soggetto, o un trattamento prolungato, o la presenza di altri fattori (in clinica non è un'evenienza rara).

Prendiamo i farmaci che causano più di frequente necrosi tubulare acuta e sono molto usati negli ospedali: gli AMINOGLICOSIDI.

Negli aminoglicosidi la nefrotossicità dipende da fattori legati al paziente e alla terapia.

I soggetti più a rischio sono:

- gli anziani
- soggetti con già una IRC
- disidratazione, ipotensione, ipovolemia (multifattorialità)

- utilizzo di altre tossine (come cefalosporine, vancomicine, mezzi di contrasto, antitumorali, ecc..), condizione frequente nei pazienti già ricoverati

Fattori legati alla terapia:

- Alcuni farmaci sono più nefrotossici di altri, ad esempio fra gli aminoglicosidi la gentamicina è più nefrotossica della tobramicina e dell'amicacina, questo dipende dai gruppi aminici della molecola. Più hanno gruppi aminici, più gli aminoglicosidi si legano alla cellule tubulare.
- Quando si sbaglia il dosaggio perchè ne diamo troppo o non valutiamo bene la funzionalità renale in relazione al dosaggio, oppure si sbaglia modo di somministrazione (frazionata è più tossica rispetto all'unica somministrazione, cioè 100+100 è più tossico di 200). Questo perchè la somministrazione da 200 non va tutta nel tubulo perchè il meccanismo di assorbimento è saturato, se si frazionano invece il rene se lo assorbe tutto.
- Quando la terapia supera i 10 giorni (anche nei soggetti giovani e sani!)

Altri tossici, oltre ai farmaci, sono: funghi, veleni, diserbanti, metalli pesanti, cocaina, amfetamine, ecc..

Anche il mezzo di contrasto è nefrotossico.

Prima di fare il mezzo di contrasto bisogna essere sicuri che il paziente non abbia il mieloma, poiché questo precipita e quindi abbiamo una nefropatia da mieloma acuto.

A parte questo il mezzo di contrasto può peggiorare la funzionalità renale.

Il peggioramento della creatinina deve avvenire entro 24h dalla somministrazione del mezzo di contrasto perchè sia quella la causa. La creatinina può continuare a peggiorare con picco a 5 giorni dalla somministrazione del mezzo di contrasto. Il peggioramento è acuto, quindi deve comparire entro le 24 ore, sennò non è correlata.

Le condizioni a rischio per il danno da mezzo di contrasto sono:

- se il soggetto ha insufficienza renale di stadio 3 o peggiore
- diabete (raddoppia o triplica i fattori di rischio)
- alterazioni di emodinamica, altri tossici somministrati, ecc..

Il danno da mezzo di contrasto avviene per diversi meccanismi: uno diretto sulle cellule tubulari (che causa necrosi-apoptosi) e uno legato all'emodinamica (i mezzi di contrasto possono provocare una vasocostrizione a livello della corticale renale, e quindi si comporta come causa di insufficienza renale prerenale).

Necrosi tubulare acuta da pigmenti

I pigmenti sono due: l'emoglobina e la mioglobina.

L'emoglobina determina necrosi tubulare acuta e IRA quando c'è una grossa emolisi intravascolare, l'esempio classico è la perfusione sbagliata.

La lisi massiva di globuli rossi va a intasare i tubuli renali.

La mioglobina invece porta a mioglobinuria quando c'è rhabdomiolisi, cioè lisi dei muscoli.

Alla patologia si vede una forma necrotica ed ostruttiva da parte dei cilindri di mioglobina nei tubuli.

La lisi dei muscoli (rhabdomiolisi) può avvenire in due evenienze: traumatica (cadute, incidenti, ecc..) in cui si ha schiacciamento di grosse masse muscolari, soprattutto gli arti inferiori, e di origine non traumatica (abuso di alcol e/o droghe che porta al coma per qualche ora in posizioni che schiacciano i muscoli, convulsioni, vasculopatie periferiche, farmaci come le statine, specie se usate con fibrati, ecc..).

Alcuni anni fa ci sono state morti per rhabdomiolisi per uso incongruo di statine in associazione con fibrati.

Danno tubulare acuto da cristalli

I cristalli si formano maggiormente da farmaci (molti sono antivirali come aciclovir, foscarnet, poi ci sono sulfamidici, metatrexate, ciprofloxacina, colistat, ecc..).

I cristalli formati dai farmaci precipitano nei tubuli e li danneggiano.

[vedi slide]

Se avete soggetti che assumono questi farmaci e sviluppano danno renale acuto, ricordatevi che questi possono essere la causa e sospendetelo.

La necrosi tubulare acuta, se non muore il soggetto, può recuperare e ci può essere restitutio ad integrum.

A differenza delle cellule del cervello e del cuore, le cellule tubulari renali, anche se sono morte, possono rigenerarsi, perché quelle rimaste si dedifferenziano e proliferano e così rigenerano l'epitelio.

Quando le cellule rimaste proliferano, si formano nuove cellule, che subito non hanno tutte le funzioni tubulari, non sono ancora complete, ma poi acquistano polarità e quindi si rigenera il tubulo renale.

Nei casi quindi "fortunati" all'anuria segue la ripresa della diuresi e poi addirittura poliuria.

La fase poliurica è legata al fatto che le cellule che si stanno rigenerando non hanno ancora tutte le funzioni tubulari, per cui non riescono ancora a riassorbire e rilasciare bene, per cui in questa fase abbiamo il rischio opposto, cioè che il soggetto vada in ipovolemia, iposodiemia, ipopotassiemia, quindi in questa fase bisogna seguire molto il soggetto per trattarlo adeguatamente, può urinare anche 5-6 litri al giorno (non è così facile come nella fase anurica in cui si mandava in dialisi "e basta").

INSUFFICIENZA RENALE POST-RENALE

Cioè c'è qualcosa a valle che impedisce il flusso dell'urina.

Per questo si devono determinare alcune condizioni.

L'evenienza più frequente è quando l'ostruzione si verifica a livello più basso oppure l'ostruzione bilaterale degli ureteri vicino allo sbocco in vescica.

Può accadere che si verifichi un'ostruzione unilaterale e che il rene controlaterale (senza ostruzione) non sia completamente funzionante (pielonefrite, vasculopatie, soggetti anziani), allora anche in questo caso con ostruzione unilaterale si può avere IRA.

Classicamente però è più frequente l'ostruzione di entrambi gli ureteri o a livello basso.

È vero che se c'è un'ostacolo flusso di urina aumenta la pressione nella pelvi, nei tubuli, aumenta quindi la pressione a livello della capsula nel glomerulo (pressione extra capillare), ma poi interviene anche un altro meccanismo, cioè quando c'è un'ostruzione intratubulare vengono attivati i meccanismi neuroendocrini con contemporanea costrizione (per renina e trombassano) dell'arteriola afferente con ulteriore riduzione del filtrato renale. Riduzione del flusso plasmatico e aumento di renina e trombassano con effetto emodinamico.

Quindi c'è sia componente meccanica sia neuroendocrina.

Quando avete una componente ostruttiva vescicale e poi mettete un catetere al paziente, questi soggetti urinano anche 10l al giorno perché l'ostruzione prolungata ha portato a un danno cronico dei tubuli e dei meccanismi di concentrazione delle urine per cui hanno una poliuria massiva.

State in questa fase molto attenti alle alterazioni elettrolitiche poiché la fase poliurica in questi soggetti è ancora più pericolosa di quella anurica.

Lezione di Nefrologia del 14/4/2014 (1)

Sbobbinateur: **Morbin Giorgia**. *Revisore:* **Brentegani Giacomo**.

Argomento: **Rehe nell'anziano, nefropatia diabetica**.

Professore: .

Lezione di nefrologia del 14/4/2014

Sbobbinateur: Giorgia Morbin

Revisore: Giacomo Brentegani

Prof. Lupo

IL REHE NELL' ANZIANO

Oggi vi voglio parlare di tre argomenti che apparentemente sono scollegati:

A) Rene dell'anziano

B) Nefropatia diabetica

C) Nefroangiosclerosi e aterosclerosi renale

A) RENE DELL'ANZIANO

Il rene quando invecchia è caratterizzato da perdita; va incontro a perdita di

1. massa renale
2. funzione

1. ALTERAZIONI ANATOMICHE: MASSA RENALE

- Peso: si riduce da 250 a 190 gr. medi. Si riduce principalmente la corticale, la parte in cui si concentrano di più i glomeruli.
- aumento n. glomeruli sclerotici (fino a 15-20% verso i 70 anni)
- fibrosi interstiziale
- Lesioni aterosclerotiche di:

- arterie minori: iperplasia fibroblastica, ialinosi parete (lesioni simili a quelle che si riscontrano nel diabete)

- arterie maggiori: displasia fibromuscolare (componente elastica è parecchio aumentata)

Le alterazioni anatomiche che si sviluppano man mano nel corso degli anni naturalmente hanno un riscontro in

2. ALTERAZIONI FUNZIONALI: si riduce il flusso ematico renale con l'avanzare dell'età (vedi studio del '74)

ALTRE CONSEGUENZE DELL'INVECCHIAMENTO:

3. RIDUZIONE DELLA CAPACITA' DI RISPOSTA AGLI STIMOLI VASODILATATORI

Si ricollega all'insufficienza renale acuta che, negli anziani, è più frequente nella forma pre-renale.

Si può "quantizzare" quanto il rene è in grado di vasodilatarsi in risposta a uno stimolo.

Uno dei modi è valutare la riserva funzionale renale (per riserva funzionale renale intendiamo che, se il rene in questo momento sta funzionando al 90%, in seguito a uno stimolo di qualunque natura la funzione renale in condizioni normali può variare ed aumentare). Uno stimolo per farla aumentare acutamente può essere:

- Infondere amminoacidi in vena
- pasto altamente proteico

Entrambi stimoli vasodilatatori!

Per esempio, se io adesso le faccio un filtrato glomerulare adesso, le faccio mangiare una bistecca da 200gr e le misuro il filtrato glomerulare dopo la fiorentina, lei passa da 100 ml/min a 130ml/min. Se rimane 100 ml/min, o da 100ml/min passa a 105ml/min, significa che la sua riserva funzionale renale è ridotta.

(Discorso analogo nei ratti: in quelli giovani il filtrato varia normalmente, man mano che invecchiano invece non aumenta più: GFR è quindi ridotta).

Conseguenza della riserva funzionale ridotta: il rene dell'anziano, se ci sono brusche variazioni emodinamiche, soprattutto ischemiche, fa fatica ad adattarsi. Questo lo rende maggiormente a rischio di insufficienza renale acuta su base extrarenale funzionale.

4. RIDOTTO FILTRATO GLOMERULARE (a partire dai 40 anni)

Studio molto corposo di alcuni anni fa:

Uomini e donne a cui è stato valutato il filtrato glomerulare mediante la clearance dell'inulina: in entrambi, con l'avanzare dell'età, si riduce. Però c'è un limite (linea rossa): oltre i 60 ml/min si parla di insufficienza renale cronica.

Questo per dirvi che negli anziani si riduce, ma non è sufficiente per portarli automaticamente a una insufficienza renale cronica!

Quindi dopo i 40 anni il filtrato glomerulare si riduce comunque ma, se non ci sono altre patologie concomitanti, questa riduzione non è tale da comportare un'insufficienza renale cronica!

Perciò se si trova un'insuff. renale cronica in un anziano non si può etichettare come legata all'età. Questo concetto deve essere chiaro! Si riduce ma la riduzione non è tale da portare ad un'insuffi. renale cronica: diminuisce di 1ml/min dopo i 40 anni.

Altri concetti:

- **A seconda della fascia di età, uno stesso valore di creatinina corrisponde a filtri diversi!**

1 di creatinina in un ragazzo di 35 anni corrisponde a un filtrato di 110-120 ml/min, in una persona di 65 anni corrisponde a un filtrato di 80ml/min, per uno di 85 anni rappresenta un filtrato di 60 ml/min: al limite con l'insufficienza renale cronica!

- **Nell'anziano si perdono masse muscolari, quindi anche il marcatore creatinina si riduce.**

In un soggetto anziano, se trovate un valore di creatinemia apparentemente normale, non è escluso che ci sia già una riduzione della funzione renale. Questo perchè:

- la creatinina è un prodotto del metabolismo/catabolismo delle masse muscolari,
- nell'anziano si perdono anche masse muscolari.

Per cui è chiaro che questo marcatore prodotto dalle masse muscolari può risultare fisiologicamente più basso.

N.B: Nell'anziano la creatinemia NON è indicativa della filtrazione glomerulare (soprattutto se pz ha > 70 anni: creatinina apparentemente normale ma la clearance della creatinina è ridotta)

FORMULA DI COCKCROFT per il filtrato glomerulare:

$(140 - \text{età}) \times \text{Peso} / 72 \times \text{Creatinina} \quad (\times 0,85 \text{ se donna})$

N.B: è importante conoscere se il filtrato è 80 o 90 ml/min perchè il rischio di tossicità dei farmaci aumenta mano che si riduce il filtrato glomerulare!

Per cui, prima di somministrare un farmaco ad un anziano, sarebbe opportuno conoscere il suo filtrato glomerulare.

5. ALTERAZIONI FUNZIONI TUBULARI

Ridotta capacità di:

1. conservare il Na⁺: se si mette a dieta asodica un soggetto normale, questo elimina quasi 0 di sodio, trattiene tutto. Se lo fate con un anziano, questo comunque elimina una certa quantità di sodio. Conseguenza di questo è che l'anziano è a rischio di iposodiemia!
2. eliminare un carico acido -> anziano esposto ad acidosi metabolica
3. eliminare K⁺ -> iperkaliemia
4. concentrare le urine -> disidratazione
5. diluire le urine -> iperidratazione

PERCHE' INVECCHIANO LE CELLULE, SOPRATTUTTO QUELLE DEL RENE?

IPOTESI:

a) Alla base dell'invecchiamento di qualunque tessuto c'è il concetto di "senescenza replicativa": ogni cellula può riprodursi un certo numero di volte, determinato geneticamente (orologio biologico).

Il punto critico per la replicazione delle cellule è rappresentato dall'accorciamento dei telomeri (paragonati ai lacci delle scarpe con il cappuccetto alle estremità: impedisce che i cromosomi si "sfilaccino" durante la replicazione).

Ad ogni replicazione i telomeri si accorciano di un paio di basi, fino a quando raggiungono una certa lunghezza che la cellula interpreta come DNA alterato! La cellula così non si replica più per evitare cellule figlie tumorali.

Telomeri considerati quindi come sentinelle della replicazione.

Questo era l'invecchiamento fisiologico, ma ci sono anche altri meccanismi patologici che possono portare a questo fenomeno:

b) Senescenza prematura dovuta a stress ossidativo e all'aumentato accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGEs)

Aumentati da:

1. fumo
2. obesità
3. dislipidemia
4. ipertensione
5. diabete

Quindi l'invecchiamento risulta accelerato e prematuro, anche a carico del rene! Rischio di Sclerosi Renale!

[slide: fattori genetici + tumori + senescenza + stress ossidativo -> Aging]

Conferma data da due studi:

1. ridotta lunghezza del rene in relazione ad aterosclerosi delle carotidi
2. qual è il legame tra aterosclerosi e sclerosi glomerulare? A parità di età, pazienti con aterosclerosi hanno sclerosi glomerulare aumentata.
3. Pazienti con aterosclerosi hanno reni più piccoli, a parità di età.

L'invecchiamento renale si accompagna ad una modificazione di geni espressi dalle cellule renali. Identificati oltre 500 geni espressi in reni umani e si è visto che, nel rene dell'anziano, i geni associati con processi metabolici, turnover proteico, trasportatori tubulari, metabolismo del collagene, sono meno espressi a scapito di quelli che inducono aumentata deposizione di matrice extracellulare (fibrosi), alterata risposta immune e mediatori dell'infiammazione.

QUAL E' LA CONSEGUENZA CLINICA IN TUTTO QUELLO CHE ABBIAMO DETTO?

Rene dell'anziano ha:

1. perso la capacità di ripararsi, quindi se c'è necrosi tubulare acuta (normalmente la cellula tubulare può rigenerarsi) è più difficile che recuperi.
2. Ridotta capacità di reagire allo stress e alle variazioni emodinamiche.
3. Ridotta capacità di mantenere l'omeostasi del glomerulo (*registrazione confusa, ndr*).
4. È maggiormente suscettibile ai danni da farmaci e tossici in generale.

Quindi aumentato rischio di insufficienza renale cronica e acuta, aumentate alterazioni idro-elettrolitiche, aumentato rischio di ADR a farmaci e di tossicità da farmaci.

N.B: l'anziano deve essere maneggiato con cura e, prima di somministrargli dei farmaci, bisogna conoscere il suo filtrato glomerulare !

Passiamo a un secondo argomento, collegato al precedente:

2) NEFROPATIA DIABETICA

Complicanze del diabete possono essere:

1. micro angiopatiche (vasi di piccolo calibro e capillari) -> Nefropatia, Retinopatia, Neuropatia
2. macro angiopatiche (vasi di grosso calibro) -> Diabete II SENZA microalbuminuria

A) Epidemiologia:

Diabete I: 30-40% dei pazienti diabetici sviluppa nefropatia dopo 20 anni di malattia

Diabete II: 20-30% dei pazienti diabetici sviluppa nefropatia dopo 20 anni di malattia.

B) Nefropatia diabetica:

- > rischio di andare **in dialisi** perchè il rene è andato in insufficienza (incidenza in italia: dal 5% nel 1985 al 20% nel 2008; quasi 1/4 dei pazienti che vanno in dialisi cominciano per il diabete)

- > rischio morbilità e **mortalità cardiovascolare** (15-29ml/min di GFR: rischio aumentato notevolmente)

C) Patogenesi: perchè si sviluppa questo danno nei capillari glomerulari nel soggetto diabetico? Ci sono due fattori:

1. Suscettibilità genetica aumenta suscettibilità/protezione al manifestarsi del danno.
2. Iperglicemia:

- altera l'emodinamica glomerulare! È un stimolo alla vasodilatazione dell'arteriola afferente: il soggetto diabetico di tipo 1 inizialmente ha un filtrato glomerulare più alto (140-150 ml/min) rispetto al soggetto normale, proprio per questa vasodilatazione dell'arteriola afferente.

- In più l'iperglicemia è in grado di provocare alterazioni nelle cellule e nei tessuti: attiva a livello locale il sistema renina-angiotensina, aumenta deposizione AGEs nel parenchima renale e nei glomeruli, attiva la protein chinasi C, stimola la produzione di fattori di crescita e di fattori profibrotici.

Quindi a livello dei glomeruli avviene:

1. Vasodilatazione arteriole afferenti: Glomerulo funziona di più! -> aumento pressione nei capillari glomerulari. Se un soggetto è iperteso, questo effetto sarà maggiore e il danno si trasmetterà più facilmente.
2. Alterazioni metaboliche cellulari e tissutali (renina-angiotensina, PKC, AGEs, fattori di crescita, fattori profibrotici) -> alterazione cariche membrana glomerulare -> ispessimento membrana glomerulare -> alterazione mesangio -> SCLEROSI MESANGIALE.

L'angiotensina già da sola sarebbe in grado di provocare una serie di alterazioni che potrebbero spiegare questo quadro a livello dei glomeruli (*registrazione confusa, ndr*).

C) Morfologia:

Glomeruli soggetto diabetico:

- Ispessimento membrana basale
- Espansione matrice mesangiale
- Ialinosi arteriole afferenti + efferenti -> CARATTERISTICA DELLA NEFROPATIA DIABETICA

D) Anatomia patologica:

membrana basale: 2 volte più spessa di una normale, MA senza immunocomplessi. Si vede solo al microscopio elettronico.

(Il Prof. Descrive delle immagini al microscopio....glomeruli con **sclerosi diffusa** e nodulare: lesione classica dei glomeruli nel diabete. Anche vasi e tubuli sono compromessi: glomerulo **ialino**, **vasi con ialinosi** e tubuli atrofici da **fibrosi** interstiziale)

E) Stadiazione e storia naturale:

Storia naturale della nefropatia diabetica nel Diabete di tipo I:

in questo tipo di diabete è possibile tracciare la storia naturale perchè il momento della diagnosi coincide con l' insorgenza della malattia.

c. Il 1° segno di nefropatia diabetica è la MICROALBUMINURIA, che inizia classicamente dopo sei o sette anni di malattia (il che significa che nei primi anni di malattia non è presente danno renale, al massimo aumento del filtrato a causa dell' iperglicemia).

In seguito se la storia continua la proteinuria aumenta notevolmente sino a superare i 300mg/24h => più aumenta la proteinuria più si riduce il filtrato glomerulare e, dopo 15-20 anni di diabete, il soggetto si trova un' insufficienza renale.

d. La comparsa di microalbuminuria correla dal punto di vista biotico alla presenza delle lesioni che sono state descritte in precedenza (quindi è espressione di un danno glomerulare organico e non solo funzionale)

5 anni dopo la diagnosi di diabete tipo I bisogna fare il dosaggio della microalbuminuria! (nel diabete II invece lo si fa al momento della diagnosi perchè coesistono altre patologie). Per fare diagnosi di microalbuminuria tuttavia non basta un singolo riscontro positivo. Sono invece necessari almeno due campioni positivi su tre ripetuti nell' arco di tre-sei mesi, in assenza di febbre o infezioni delle vie urinarie.

- sono già presenti le lesioni suddette, espressione del danno organico.

e. Senza intervento medico per il controllo del diabete in un gruppo di diabetici ogni anno il 2% sviluppa microalbuminuria, il 3% proteinuria ed una percentuale simile procede verso l' insufficienza renale (in circa dieci anni).

Nel diabete di tipo 2 il dosaggio della microalbuminuria va fatto al momento della diagnosi per la impossibilità di datare con precisione la malattia ed inoltre sono spesso presenti rilevanti comorbidità (obesità, ipertensione, dislipidemia) che possono esse stesse indurre danno renale.

Nel diabete di tipo II il 6% dei pazienti presenta già al momento della diagnosi proteinuria franca.

In questo tipo di diabete inoltre risulta molto difficile definire la storia naturale (per i motivi visti sopra).

I Diabetici di tipo I hanno anche retinopatia (complicanza microangiopatica) associata alla nefropatia (a differenza del diabete II in cui spesso questa non c'è).

Dal momento in cui compare la microalbuminuria la storia naturale del paziente diabetico si modifica in modo drastico, sia per quanto riguarda il rischio di dialisi, sia per quanto riguarda il rischio di morte cardiovascolare.

1. Prevenzione:

- i. Primaria: evitare comparsa microglobinuria
- ii. Secondaria: non farla degenerare a proteinuria franca ed evolutiva

Si attua mediante:

- controllo glicemico
- Controllo pressorio: estremamente importante perchè a causa della vasodilatazione dell' arteriola afferente (tipica del soggetti diabetico) tutte le variazioni pressorie sistemiche si riflettono direttamente sul glomerulo.
- Controllo dislipidemia
- Riduzione fumo
- Riduzione apporto proteine con la dieta (? Dato incerto)
- Gli ACE inibitori si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre la progressione della nefropatia diabetica, riducendo la proteinuria e dilatando l' arteriola efferente (con conseguente riduzione pressoria glomerulare)!

Se un soggetto diabetico si ricovera per peggioramento della situazione renale si pone un quesito importante: il peggioramento è causato dalla nefropatia diabetica o vi è un' altra nefropatia che si sovrappone alla prima?

Nel diabete di tipo I (da più di 10aa, con retinopatia) se presente segno clinico di danno renale è molto probabile che questo sia causato da nefropatia diabetica (che potrei dimostrare biopsiando). Se un diabete di tipo I di questo tipo sviluppa proteinuria quindi sarebbe inutile fare biopsia.

Nel diabete di tipo II invece la situazione è completamente diversa: la possibilità in caso di alterazioni renali di trovare una nefropatia diversa (isolata o sovrapposta a quella diabetica) da quella diabetica varia dal 10% all' 80%.

Ci sono fattori che possono far sospettare che la malattia che ho davanti non è espressione di una nefropatia diabetica:

1. Diabete di breve durata
2. Presenza di ematuria (micro e macro)
3. Proteinuria che aumenta molto rapidamente
4. Esordio brusco con sindrome nefrosica o brusco declino della funzione renale
5. Assenza di retino/neuropatia

In questi casi posso sospettare nefropatia non diabetica!!

Studio italiano su biopsie in diabetici di tipo II: 393 biopsie

40% di biopsie in diabete tipo II aveva solamente la classica nefropatia diabetica

15% lesioni aterosclerotiche

45% patologie glomerulari sovrapposte od isolate

In letteratura ci sono casistiche di pazienti con diabete tipo II che hanno insufficienza renale cronica e non presentano microalbuminuria (9-13% dei pazienti):

questo è possibile perchè in questi pazienti la causa dell'insufficienza renale è una complicanza macrovascolare (nefropatia ischemica o malattia renale aterosclerotica).

Le complicanze macrovascolari, soprattutto nei pazienti anziani, possono esserci indipendentemente dalla presenza di quelle microvascolari.

Importante quindi considerare che in un soggetto anziano e diabetico, con aterosclerosi, il danno renale può decorrere in una buona percentuale dei casi senza proteinuria.

Lezione di Nefrologia del 28/4/2014 (1)

Sbobinatore: **Rossati Claudia**. *Revisore:* **Dalla Grana Elisa**.

Argomento: **Nefroangiosclerosi e aterosclerosi renale**.

Professore: .

NEFROANGIOSCLEROSI E MALATTIA ATEROSCLEROTICA RENALE

28.04.2014

Sbobinatore: Claudia Rossati

Revisore: Elisa Dalla Grana

Oggi vediamo la lezione che non abbiamo potuto completare la volta scorsa per mancanza di tempo, affrontando due patologie con nomi diversi ma che si intersecano tra di loro: la nefroangiosclerosi e l'aterosclerosi renale.

Cosa intendiamo per nefroangiosclerosi e aterosclerosi renale?

Danni causati al parenchima renale da questi due fattori eziologici: ipertensione e aterosclerosi.

Queste condizioni possono danneggiare i reni perchè questi ultimi sono riccamente vascolarizzati (mostra slide del calco renale, dicendo che i reni sono costituiti fondamentalmente da 250 gr di vasi).

Spesso queste due condizioni sono appaiate e fanno parte delle malattie cronic-degenerative dei vasi renali.

Malattia cronic-degenerativa:

Si intende una patologia caratterizzata da patogenesi su base degenerativa con evoluzione cronica ed eziologia multifattoriale.

Noi oggi tratteremo nefroangiosclerosi e aterosclerosi renale in modo separato ma, come vedremo, in molti punti le patologie vanno ad intersecarsi.

Il problema di queste malattie, come si vede dalla slide, è che sono le patologie degli anni Duemila (c'è stata transizione epidemiologica dalle malattie infettive).

Queste malattie croniche degenerative sono il risultato di un concorrere eventi: invecchiamento del rene, che varia a seconda dello stile di vita e altri fattori di rischio come fumo, dislipidemia e obesità.

Sono malattie del benessere.

Invecchiamento della popolazione e aumento delle malattie cronico degenerative

(slide con grafico bipartito --> parte A e parte B)

Questa accoppiata (invecchiamento più altri fattori di rischio) ha portato a ciò che si vede alla lettera B del grafico: dagli anni 80 agli anni Duemila è aumentata l'incidenza di pazienti in dialisi. Ma se si guardano le fasce d'età nello specifico, quelle per cui è aumentata la necessità di dialisi sono: oltre 75 e da 65 a 74 anni. Questo per l'evoluzione della patologia renale che porta alla dialisi e che è il frutto di molti fattori di rischio legati allo stile di vita, che si fanno sentire quando il rene invecchia.

Dagli anni Novanta al Duemila sono cambiate le cause vascolari di immissione in dialisi oltre al diabete. Si va in dialisi più vecchi e per malattie cronico-degenerative del rene, mentre altre cause come glomerulonefrite e rene policistico non vedono variare significativamente la loro incidenza.

Le malattie cronico-degenerative sono considerabili come puzzle composti da molti tasselli,

in cui concorrono invecchiamento, obesità, possibili danni renali da ipertensione, dislipidemia e altri fattori di rischio come fumo e tossici ambientali.

Nefroangiosclerosi (o nefropatia ipertensiva o nefrosclerosi ipertensiva):

Si intende, con questi termini, un danno parenchimale provocato da ipertensione arteriosa di lunga durata.

La diagnosi non è facile, ad esempio un soggetto anziano, iperteso con insufficienza renale probabilmente ha questa patologia, ma in teoria andrebbe posta una diagnosi di esclusione: si dovrebbe avere una lunga storia di ipertensione mal controllata e soprattutto assenza di altre cause di danno renale. Ci si dovrebbe servire di evidenze strumentali (in teoria anche la biopsia) per essere certi che non ci siano altre cause di danno renale, come ad esempio una glomerulonefrite.

Nella nefroangiosclerosi la diagnosi è di esclusione e non, come in altri casi, di certezza grazie ad esami specifici.

Quindi per nefroangiosclerosi intendiamo una malattia caratterizzata da una diminuzione inappropriata per l'età della VFG in soggetti ipertesi in cui la possibilità di altre patologie viene scartata su base clinica, radiologica e antibiotica.

Storia naturale della nefroangiosclerosi

Il primo segno di malattia è la microalbuminuria: è il primo segno di danno vascolare, rispecchia un danno a carico dell'endotelio. Quindi un soggetto con microalbuminuria ha un rischio di morte cardiovascolare superiore a chi non ce l'ha. Anche nel diabete si ha microalbuminuria come primo segno e, quando questa compare, si va a potenziare tutta la terapia perchè significa che la storia della malattia sta virando. La microalbuminuria è anche il primo segno di nefroangiosclerosi ed è espressione di danno d'organo e aumentato rischio di mortalità cardiovascolare. Poi nel tempo la quantità di proteine perse per via urinaria aumenta fino a diventare proteinuria franca e lentamente cala la VFG. Si arriva infine ad insufficienza renale in modo lento.

Andando a vedere il parenchima renale di un soggetto con nefroangiosclerosi si trovano lesioni aspecifiche: glomeruli ialini più o meno numerosi, danni interstiziali con fibrosi interstiziale e infiltrati e ispessimento delle pareti dei vasi. E' il danno finale di qualunque condizione che provochi danno renale.

L'ipertensione è causa di danno renale: secondo molti studi su soggetti ipertesi seguiti negli anni, l'ipertensione predice e condiziona negli anni lo sviluppo della malattia renale cronica (secondo lo studio di mr. Fit: se la pressione arteriosa sistolica è più alta di 130 mmHg aumenta il rischio, se supera i 140 mmHg aumenta ancora di più il rischio di insufficienza renale terminale (almeno di 5 volte).

Perchè l'ipertensione arteriosa danneggia il rene?

In teoria l'ipertensione non dovrebbe danneggiare il rene, poichè esiste un meccanismo di autoregolazione (che funziona tra 70 e 140 mmHg) che ha funzione protettiva contro l'aumento di pressione sistemica tramite vasocostrizione dell'arteriola afferente.

Le arteriole afferente ed efferente si dilatano o costringono a seconda delle pressioni che rilevano.

Ci sono condizioni comuni in cui l'autoregolazione è deficitaria:

- diabete: vasodilatazione dell'arteriola afferente data da iperglicemia;
- malattia cronica renale non diabetica: i glomeruli che rimangono vasodilatano l'afferente;

- su componente genetica: nei neri il danno da ipertensione è più grave che nei bianchi. L'autoregolazione viene meno su base genetica;
- anziani: i loro meccanismi di autoregolazione sono tutti alterati e l'ipertensione può trasmettersi ai glomeruli.

Di conseguenza l'ipertensione si trasmette ai glomeruli, cosa che non succede in un soggetto sano e giovane in cui l'ipertensione (a meno che non sia elevatissima) non si trasmette ai glomeruli se il suo meccanismo di autoregolazione funziona.

L'arteriola afferente si dilata e l'ipertensione si trasmette ai glomeruli con danno renale.

Conseguenze a livello parenchimale:

- a livello della barriera di filtrazione: aumenta la filtrazione di proteine;
- stress meccanico su parete con formazione di renina e TGF β 1 (che provoca fibrosi);
- fibrosi interstiziale per infiammazione causata dal passaggio di proteine;

Si arriva infine, quindi, alla fibrosi interstiziale.

Altri fattori di rischio per la nefroangiosclerosi:

Se prendiamo 100 soggetti con ipertensione di difficile controllo, in 50 troveremo altri fattori di rischio come: dislipidemia, obesità, iperglicemia e fumo. Tutti questi sono fattori di rischio per patologie vascolari e possono dunque concorrere al danno renale.

Obesità: Ormai si sa che l'obesità può essere correlata a malattie renali perchè, come detto prima, è correlata a ipertensione, dislipidemia e diabete. Però, oltre a questo, esistono studi epidemiologici che dimostrano come l'obesità sia un fattore di rischio indipendente per le malattie renali.

Uno studio longitudinale condotto su 11mila soggetti sani all'inizio dell'osservazione, seguiti per 14 anni, ha dimostrato: 1367 tra questi hanno sviluppato una malattia renale cronica correlata ad alto BMI che si è rivelato essere fattore di rischio indipendente ("aggiustato", cioè corretto per tutti gli altri fattori di rischio).

I soggetti sovrappeso hanno un rischio aumentato del 20% e gli obesi del 40% di sviluppare una malattia renale cronica.

Perchè le cellule adipocitarie danneggiano il rene?

Il grasso centrale è molto attivo dal punto di vista metabolico-ormonale. Produce e libera sostanze proinfiammatorie e profibrotiche (lipoproteinelipasi, angiotensinogeno, leptina, insulina, resistina, lattato, componenti del complemento, TNF α , IL-6,...) . A livello renale tali sostanze aumentano la

perfusione renale e danneggiano il podocita che è il componente più delicato dell'architettura renale: questo provoca infiammazione renale a livello locale con danno parenchimale.

Aterosclerosi renale (etichettata in alcuni testi come "nefropatia ischemica"):

[Attenzione! Non parliamo qui dell'ipertensione nefrovascolare, causata da stenosi critica (riduzione tra 60 e 70% del diametro) di un'arteria con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che provoca ipertensione di Goldblatt. Segue una divagazione sull'ipertensione arteriosa: nelle donne è data da fibrodisplasia della parete, negli anziani da aterosclerosi].

Con aterosclerosi renale o nefropatia ischemica si intende una nefropatia (danno parenchimale) che riconosca un insufficiente apporto ematico su base cronica (se l'insufficiente apporto si manifesta in acuto parleremo di infarto), secondaria a stenosi di una o entrambe le arterie renali.

Il danno sarà provocato da una cronica ischemia, ma non necessariamente sarà legato ad ipertensione. Alla base della patologia si ha aterosclerosi di arteria renale, aorta o entrambe. La stenosi a lungo andare provoca ischemia cronica e questa provoca danni tubulo interstiziali tramite l'attivazione di diversi meccanismi.

Si tratta di patologie multifattoriali, quindi anche in questo caso ci sono i fattori di rischio in comune con la nefroangiosclerosi ed è per questo che queste (nefroangiosclerosi ed aterosclerosi) sono patologie difficili da separare.

Quando la stenosi diventa critica (>70%) si attivano meccanismi che portano ad alterazioni cellulari epiteliali e poi tubulari, alterazioni biochimiche ed altre alterazioni ischemiche che porteranno a glomerulosclerosi e a fibrosi interstiziale.

La nefropatia ischemica è un'entità distinta dall'ipertensione nefrovascolare, perchè può manifestarsi all'interno di un quadro di normotensione arteriosa ed è indipendente dalla pressione renale.

E' una delle principali cause di immissione in dialisi (circa 25% e una delle cause più frequenti di immissione in dialisi in soggetti anziani) ed è una causa sottodiagnosticata, perchè per indagarla bene bisognerebbe fare angiografia o angiorisonanza che sono esami approfonditi ma allo stesso tempo necessari per la diagnosi.

[descrive slides]. Vediamo un quadro di aterosclerosi progressiva dell'aorta e aterosclerosi anche a livello dell'origine dell'arteria renale: è un quadro di aterosclerosi ostiale. Il rene progressivamente si rimpicciolisce rispetto al controlaterale.

Se la patologia progredisce, l'aterosclerosi va ad interessare in modo più cospicuo l'aorta e inizia a interessare anche l'altra arteria renale (mentre in ipertensione l'interessamento è monolaterale).

E' una malattia sottostimata. In uno studio del '64 (studio non selezionato, basato su autopsie) si trovò una stenosi maggiore del 50% nel 5% dei pazienti con meno 64 anni e nel 18 % dei pazienti tra 64 e 75 anni, nel 42% oltre i 75 anni. Questo conferma che man mano che il paziente invecchia, se si tiene uno stile di vita sbagliato, il rischio aumenta.

Nello stesso studio autoptico la patologia era bilaterale nel 50% dei casi: il che esprime il fatto che la patologia è dell'aorta e delle arterie renali.

Studi più recenti ci dicono che se noi prendiamo pazienti sottoposti a coronarografia (pazienti con angina e patologia coronarica aventi aterosclerosi), a qualunque età nel 20% dei casi si trova anche una restrizione aterosclerotica dell'arteria renale.

Se valutiamo pazienti che fanno esami all'aorta o ai vasi periferici (quadro più severo di aterosclerosi) circa il 50% hanno stenosi renale.

Domanda: in fase iniziale della restrizione c'è un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone?

Risposta: ci sono casi in cui i pazienti possono essere normotesi o con pressione leggermente aumentata, ma non stiamo parlando dell'esempio di Goldblatt; nel caso che stiamo analizzando ci sono processi cronici di adattamento.

Dal punto di vista clinico ci sono condizioni in cui posso sospettare la presenza di patologia aterosclerotica:

- ipertensione in soggetti con più di 50 anni;
- ipertensione a rapido peggioramento;
- ipertensione che resiste a terapia;
- soffio addominale (sempre cercarli in pazienti anziani visitati per un qualsiasi motivo!);
- soggetti che hanno aterosclerosi diffusa, multidistrettuale;
- soggetti con ipopotassiemia (espressione di attivazione del sistema della renina) [NB: nell'insufficienza renale cronica si troverà iperpotassiemia];
- se c'è insufficienza renale;
- se i reni diversi dal punto di vista delle dimensioni (il rene ischemico infatti si rimpicciolisce);

Sindromi cliniche che aumentano il dubbio:

- aggravamento di ipertensione prima ben trattata: aumento la terapia al paziente, ma non la controllo comunque;
- la funzione renale peggiora velocemente (24-36 ore) con ACEi, perchè viene meno il compenso dato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone che porta ad aumento della pressione nel rene. Accade se c'è patologia bilaterale (altrimenti non peggiora con ACEi)

perchè viene meno il compenso: il glomerulo è ipoperfuso data la stenosi, si attiva il SRAA, questo conduce ad un aumento della pressione intraglomerulare perchè si va a costringere l'arteriola efferente e a dilatare l'afferente e questo mantiene l'equilibrio in caso di ipoperfusione. Se do questo farmaco, questo non può più verificarsi perchè blocco il sistema.

- Soggetti con edemi polmonari improvvisi, anche se non si è capito bene perchè questi si producano. Non sono legati a carico idrico o ipertensione od obesità.

Quindi in un soggetto anziano, in cui diventa difficile il controllo dell'ipertensione, che ha proteinuria scarsa o assente, un certo grado di insufficienza renale ed edemi polmonari improvvisi, al 90% avrà patologia aterosclerotica renale bilaterale.

NB: ci sarà proteinuria scarsa o assente, se il problema è da ipoperfusione.

Diagnosi

Si fa in prima istanza con angiografia, grazie alla quale posso trovare un restringimento ed una dilatazione dopo la stenosi.

Alternativamente si può procedere con un'angiogramma: si vede l'aorta dentellata (segno di aterosclerosi) ed un rene con stenosi serrata.

In alternativa: angiotac, grazie alla quale si possono vedere arterie renali assieme ai reni.

Un problema che si pone è cosa fare quando viene identificata una patologia aterosclerotica dell'arteria renale. Si dovrebbe dilatare la stenosi ma questo non è sempre utile. Infatti (vedi tabelle) l'esperienza clinica di vasodilatazione, per quanto riguarda pressione arteriosa, indica che in meno del 10% dei casi dopo l'intervento l'ipertensione si normalizza senza farmaci; la pressione migliora dopo l'intervento nel 29-75% dei casi, ma resta immutata dallo 0 al 50% dei casi.

Infatti stiamo parlando di aterosclerosi polidistrettuale.

A livello renale dopo l'intervento di rivascularizzazione la funzione migliora nel 23-27% dei casi, resta immutata nel 50-60% dei casi e sarà peggiorata nel 20-27% dei casi.

Il peggioramento si può verificare per tossicità del mezzo di contrasto, o perchè la manovra ha scatenato una microembolia di cristalli di colesterolo (e le placche sono diffuse perchè la patologia è multisistemica e multidistrettuale). La decisione di rivascularizzare va discussa caso per caso.

La spiegazione è che [vedi slide su intervento di rivascularizzazione] noi parliamo di aterosclerosi renale che spesso si accompagna a quella sistemica, ma può essere accompagnata da danni aortici diversi:

- stenosi dell'arteria renale con aorta perfetta (in questo caso la rivascularizzazione funziona);

- patologia ateromastica aortorenale: se dilato l'arteria renale non si riesce ad ottenere granchè perchè la patologia è molto estesa. La manovra di dilatazione non porta a risultati positivi e, anzi, può avere complicanze.

Il risultato che si può ottenere dipende da quale grado di coinvolgimento ha l'aorta.

Lezione di Nefrologia del 5/5/2014 (1)

Sbobinatore: **Sartori Alessandra**. *Revisore:* **Deguidi Giulia**.

Argomento: **malattie cistiche del rene.**

Professore: .

LEZIONE DI NEFROLOGIA 5/5/2015

Argomento: Malattie cistiche renali e nefrolitiasi

Professor Antonio Lupo

Sbobinata da: Gaetano Paolino

Nella lezione di oggi parleremo di due argomenti diversi: le malattie cistiche del rene, con riferimento ai quadri che hanno maggior frequenza nell'ambito delle malattie renali, e la calcolosi renale.

MALATTIE CISTICHE DEL RENE

Definizione di cisti renale (rielaborazione di ciò che il prof legge da una slide):

“Estroflessione sacciforme, simile ad un'ernia, che si sviluppa nel contesto del parenchima renale, originando dai tubuli distali, prossimali o dai dotti collettori. Essa contiene liquido proveniente dal segmento prossimale e/o distale del nefrone, ed è rivestita da epitelio analogo a quello che si ritrova

negli stessi segmenti del nefrone. Col passare del tempo, perde le connessioni con la struttura tubulare di origine, divenendo un'entità anatomicamente autonoma”.

(slide)

Questo disegno vi mostra graficamente come si forma una cisti: all'inizio vi è una dilatazione del tubulo; a questo livello l'epitelio inizia a diventare ipertrofico e ad ispessirsi; inizia a secernere sostanze all'interno del lume anziché riassorbirle. Tale dilatazione successivamente si separa dal tubulo da cui ha avuto origine, perdendo la continuità anatomica col lume.

Questo è il meccanismo generale con cui si formano le diverse cisti.

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE CISTICHE RENALI

Sebbene sia un capitolo molto complesso dal punto di vista classificativo, le più importanti a livello clinico ed epidemiologico sono:

1. CISTI RENALI “SEMPLICI”
2. CISTI RENALI INSORGENTI IN PAZIENTI CON NEFROPATIE CRONICHE DI QUALSIASI ORIGINE

Quasi tutte le ecografie di pazienti affetti da IRC mostrano una o più cisti a livello renale, segno di involuzione cronica del parenchima.

1. MALATTIA POLICISTICA RENALE DELL'ADULTO (ADPKD)
2. RENE MULTICISTICO: Rara displasia, in cui il rene sviluppa molte cisti al suo interno, che spesso ne compromettono totalmente la funzione.
3. MALATTIA POLICISTICA RENALE DEL BAMBINO (ARPKD)
4. MALATTIA CISTICA DELLA MIDOLLARE: le cisti si sviluppano esclusivamente nell'ambito della midollare renale. Anch'essa è molto rara, e sarà difficile che la osserviate nella futura pratica clinica.

1. CISTI RENALI SEMPLICI

Molto frequenti nella popolazione generale, sono cisti che si sviluppano in reni sani, appartenenti a soggetti non affetti da alcuna patologia renale o sistemica.

Da quando, nel corso degli ultimi 25-30 anni, si è affermato l'uso dell'ecografia anche per i motivi più banali, sono aumentate le diagnosi di cisti renali in soggetti totalmente sani.

PREVALENZA CISTI RENALI SEMPLICI (dati ottenuti da riscontri ecografici):

Dopo i 40 anni: 10-20%

Dopo i 50 anni: >50%

Dopo gli 80 anni: ca. 80-90%

Il riscontro di cisti renali semplici NON è necessariamente segno di patologia.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le cisti sono:

Solitarie: 80% dei casi

Multiple: nel 20% dei casi

Bilaterali: nel 10-15% dei casi

(slide con immagini di ecografie)

In queste due ecografie vedete delle cisti renali semplici. Il parenchima renale si vede molto bene, e presenta al suo interno delle grosse cavità: le cisti.

CLINICA

Nella maggior parte dei casi le cisti renali semplici sono asintomatiche, e vengono scoperte nel corso di esami ecografici prescritti per altri motivi.

Raramente possono dare le seguenti manifestazioni:

- **SENSO DI INGOMBRO AL FIANCO**
- **MACROEMATURIA**, se si rompe la parete
- **OSTRUZIONE AL DEFLUSSO DI URINA**
- **IPERTENSIONE**, per schiacciamento dei vasi renali: condizione che mima una stenosi dell'arteria renale, con attivazione del sistema R-A-A.
- **INFEZIONE**

Nonostante nella stragrande maggioranza dei casi siano asintomatiche, i pazienti devono però essere monitorati con attenzione ogni 1-2 anni dopo la diagnosi, poiché esiste il rischio che una cisti renale semplice vada incontro col tempo a trasformazione neoplastica. Questo è possibile in virtù dell'alto tasso replicativo dell'epitelio della cisti.

RENE POLICISTICO

Ne esistono due forme: dell'ADULTO (ADPKD) e del BAMBINO (ARPKD).

L'acronimo si riferisce al tipo di trasmissione della malattia: la forma dell'adulto è a trasmissione AUTOSOMICA DOMINANTE, quella del bambino è a trasmissione AUTOSOMICA RECESSIVA.

Le due patologie fanno parte di un gruppo di malattie cistiche del rene a trasmissione ereditaria:

GENE	PROTEINA	TRASMISSIONE	MALATTIA
PDK1	Policistina 1	AD	ADPKD
PDK2	Policistina 2	AD	ADPKD
PKHD1	Fibrocistina	AR	ARPKD
UMOD	Uromodulina	AD	MCM

(*MCM: malattia cistica midollare)

4. RENE POLICISTICO DELL'ADULTO

E' la malattia a trasmissione ereditaria PIU' FREQUENTE AL MONDO, con un'incidenza variabile da 1/400 a 1/1000 nati vivi, a seconda della popolazione in esame e delle aree geografiche.

La trasmissione è AUTOSOMICA DOMINANTE: ad ogni concepimento, un soggetto malato di rene policistico ha il 50% di probabilità di mettere al mondo un figlio con la stessa patologia.

Nell'80-90% dei casi c'è familiarità per la malattia, sostenuta da anamnesi e indagini appropriate; nei restanti casi si tratta di una mutazione "de novo".

ANATOMIA PATOLOGICA

La malattia è caratterizzata dallo sviluppo di CISTI RENALI BILATERALI di varia grandezza, da piccole a mostruosamente grandi; esse sono caratteristicamente localizzate in tutte le parti del rene, sia nella corticale che nella midollare, ed aumentano progressivamente di volume fino a schiacciare il parenchima renale adiacente.

Questa compressione del parenchima circostante, che peraltro è normale, è alla base dell'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA a cui porta questa malattia, condizione che richiede dialisi o trapianto.

Esistono anche caratteristiche manifestazioni extrarenali (riprese dal prof. In seguito)

(slide)

Questa slide vi mostra cosa avviene nel rene policistico: si ha lo sviluppo di erniazioni di varia grandezza (piccole, grandi, enormi) a carico dei vari distretti tubulari del nefrone. La conseguenza è lo sviluppo di reni tempestati di cisti ed abnormemente grandi, anche tre volte un rene normale.

(slide)

Questo reperto anatomico mostra un altro rene di dimensioni aumentate, con numerose cisti che protrudono verso l'esterno.

Questa caratteristica fa del rene policistico una delle poche malattie renali diagnosticabili obiettivamente: nel caso di reni molto grandi, essi possono infatti risultare palpabili a livello addominale, con consistenza detta "a sacco di noci".

PATOGENESI

Questo disegno vi mostra un nefrone in tutte le sue componenti: glomerulo, tubulo contorto prossimale, ansa di Henle, tubulo contorto distale, dotto collettore.

Nel rene policistico, le cisti possono originare a TUTTI questi livelli, e si sviluppano autonomamente perdendo la connessione col tubulo.

I geni alterati sono PKD1 e PKD2, regolanti la sintesi di policistina 1 e policistina 2.

PKD1 è mutato nell' 80-90% dei casi di ADPKD

PKD2 è mutato nel restante 10-20% dei casi.

Policistina 1 e policistina 2 sono proteine localizzate nelle CIGLIA delle cellule epiteliali tubulari del nefrone.

Le ciglia sono estroflessioni microscopiche o sub-microscopiche tipiche di molte cellule epiteliali, non solo renali. Sebbene per molto tempo siano state considerate semplici strutture di supporto, studi recenti hanno dimostrato che sono invece strutture funzionalmente attive: come delle antenne, le ciglia captano segnali provenienti dalla preurina presente nel lume tubulare, trasducendoli, attraverso vari messaggeri, al nucleo cellulare.

Tali vie di segnalazione sono importanti per il mantenimento della funzione e morfologia fisiologiche delle cellule epiteliali renali.

(il prof ripete il concetto illustrando un'altra slide)

Se la trasmissione del segnale avviene in maniera corretta, la cellula rimane ben differenziata (ricordate che le cellule tubulari possono dedifferenziare! Cfr: proteinuria, in cui c'è attivazione di

particolari vie di segnalazione che trasformano le cellule tubulari in fibroblasti); viene mantenuta la corretta polarizzazione della cellula (ovvero la corretta “divisione dei compiti” tra versante basale e luminale); viene controllata la proliferazione; viene preservata la capacità delle cellule tubulari di riassorbire soluti e concentrare le urine.

Se le proteine localizzate nelle ciglia (punto di partenza della trasmissione del segnale) sono alterate, la cellula percepisce un segnale “sbagliato” dal lume tubulare: questo segnale a livello nucleare attiva fattori di trascrizione e proto-oncogeni in grado di alterare sia la struttura che la funzione delle cellule epiteliali tubulari.

Tali cellule vanno incontro a dedifferenziazione;

- perdita della polarità (laddove devono secernere riassorbono, e viceversa: fenomeno alla base dell'accumulo di liquido che caratterizza le cisti);
- perdita del controllo della proliferazione;
- assunzione di un fenotipo secretivo;
- perdita della capacità di concentrare le urine.

In poche parole, le cellule alterano la loro morfologia e funzione ed aumentano il proprio indice replicativo: sono cellule “impazzite”.

All'interno della cellula si verificano pathway molecolari di grande complessità (che il prof ha inserito in una slide come “pura curiosità”). In presenza di mutazioni a carico delle policistine, alcuni di questi pathway risultano aumentati, altri diminuiti.

Alcuni tra i pathway aumentati sono quelli dipendenti da mTOR, somatostatina, vasopressina. Negli ultimi anni, sono stati condotti numerosi trial con inibitori di tali vie allo scopo di frenare lo sviluppo delle cisti, con risultati per la verità discordanti.

Queste alterazioni molecolari danno il via allo sviluppo della cisti: le cellule alterate proliferano in eccesso, perdono il fisiologico rapporto con la matrice, secernono anziché riassorbire, formano un'erniazione ripiena di liquido che a poco a poco si segrega dal lume tubulare.

(ripete di nuovo la sequenze, ponendo diverse volte l'accento sul fatto che le cellule alterate secernono anziché riassorbire)

(mostrando una slide con TC addome)

Sebbene l'ecografia sia già di per sé sufficiente a porre diagnosi di ADPKD, le immagini tomografiche hanno miglior risoluzione: qui vedete reni con enormi cisti bilaterali, che crescendo rubano sempre più spazio al parenchima renale funzionante.

(altra immagine)

In questo caso, si nota che non solo il rene, ma anche il fegato è ripieno di grosse cisti: questo impegno simultaneo dei due organi è comune, ed è denominato “malattia cistica epatorenale”. Come il rene, anche il fegato policistico può raggiungere dimensioni impressionanti, con epatomegalia massiva e grande rigonfiamento addominale.

CLINICA

Le prime manifestazioni cliniche dell'ADPKD si hanno generalmente dopo i 20-30 anni di età.

L'impegno è BILATERALE, con reni AUMENTATI DI VOLUME a causa di cisti in CORTICALE E MIDOLLARE. Tali cisti originano da tutti i segmenti del nefrone, e sono interposte a parenchima normale che viene progressivamente compresso.

In molti casi la malattia è ASINTOMATICA, come le cisti semplici, e viene scoperta tramite esami ecografici occasionali o eseguiti nel corso di screening familiare in parenti di pazienti con diagnosi di rene policistico.

(DIGRESSIONE SULLO SCREENING FAMILIARE PER ADPKD)

Lo screening tramite ECO o TC è consigliato a tutti i figli di pazienti con diagnosi di rene policistico una volta che essi hanno superato i 20 anni di età.

E' stata compilata una scaletta per determinare il rischio che, nei soggetti sottoposti a screening, il rilevamento ecografico di una lesione sia ascrivibile a rene policistico, e non piuttosto alla presenza di una comune cisti semplice:

PAZIENTE

PAZIENTE 30-59 ANNI: necessarie almeno 2 cisti in ciascun rene

PAZIENTE

Le manifestazioni cliniche, quando presenti, possono essere:

- EMATURIA MACROSCOPICA: per rottura della parete cistica
- INFEZIONE DELLE VIE URINARIE
- CALCOLOSI URINARIA (5% dei policistici)
- IPERTENSIONE (innesco di meccanismo renino-dipendente per compressione vasi parenchimali)

- **SINTOMI DI MASSA** (sensazione di peso in sede lombare e/o addominale, tanto più accentuato quanto più sono grandi le cisti. Se vi è fegato policistico associato, l'ingombro può essere talmente intenso da compromettere respiro ed alimentazione)

E' una sintomatologia nel complesso molto variabile.

COMORBIDITA'

Raramente il rene policistico è una patologia isolata: questo non deve meravigliare, perchè ciglia simili a quelle dell'epitelio tubulare renale sono presenti anche in altri epiteli, soggetti quindi alla stessa tipologia di problemi.

Si sa per certo, ad esempio, che ciglia simili sono presenti nell'epitelio dei dotti biliari e di quelli pancreatici.

Le principali malattie associate a ADPKD sono:

- **CISTI EPATICHE:** come già detto, caratterizzano il quadro della malattia policistica epato-renale. Per motivi tuttora oscuri, il fegato policistico **NON** tende ad andare in insufficienza funzionale, a differenza di quanto accade nel rene.

Le maggiori complicanze epatiche sono dovute a fenomeni compressivi o infettivi a carico dell'organo

- **CISTI PANCREATICHE**
- **CISTI OVARICHE**
- **CISTI TESTICOLARI**
- **CISTI TIROIDEE**
- **MALFORMAZIONI AORTICHE**
- **VIZI VALVOLARI CARDIACI:** soprattutto prolasso della mitrale
- **ANEURISMI INTRACRANICI:** Rappresentano la comorbidità più pericolosa associata al rene policistico, a maggior ragione se si trovano a livello del poligono del Willis. Possono rompersi e dare emorragia in qualsiasi momento, e pongono al medico un problema di comportamento. Si sarebbe portati a cercarli tramite angiografia in tutti i pazienti con ADPKD; il problema è che non necessariamente tali aneurismi vanno incontro a rottura nel corso della vita, a maggior ragione se sono di piccole dimensioni. In tal caso, inoltre, un intervento chirurgico avrebbe rischi superiori ai potenziali benefici. Nel frattempo, però, il paziente che sa di avere un aneurisma, seppur piccolo, vive nell'incubo che questo possa rompersi da un momento all'altro!

Come vedete, è un problema etico estremamente delicato.

Per questo, l'arteriografia viene eseguita solo nei seguenti casi:

-presenza di familiarità per emorragia cerebrale

-pazienti con sbalzi di pressione molto elevati

-pazienti candidati a trapianto di rene

Negli altri casi l'arteriografia non si esegue, sebbene la rottura di aneurisma sia comunque l'evenienza più rischiosa.

COMPLICANZE

® **INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE:** è la complicanza più drammatica, verso cui evolve il 50% dei casi di ADPKD. Necessita di dialisi o trapianto, e tende a presentarsi con tempistiche diverse a seconda del gene mutato: i pazienti con mutazione di PKD1 vanno in dialisi intorno ai 50 anni di età; quelli con mutazione di PKD2 vanno in dialisi intorno ai 70 anni. Questo implica che una percentuale di pazienti può anche morire prima di andare in insufficienza renale, per motivi diversi dalla patologia del rene.

® **INFEZIONE DELLE CISTI**

® **TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA:** Viene ricercata con follow-up ecografico anche dopo l'eventuale messa in dialisi del paziente. Il rischio sussiste a causa dell'alto indice mitotico delle cellule renali che compongono le cisti.

® **EMORRAGIA CEREBRALE DA ROTTURA DI ANEURISMA INTRACRANICO**

5. RENE POLICISTICO DEL BAMBINO (ARPKD)

E' estremamente più raro rispetto alla forma dell'adulto: difficilmente chi di voi non farà il pediatra si imbatte in questa malattia, dal momento che l'incidenza è di 1/20000-40000 nascite. La trasmissione è autosomica recessiva.

Il gene anomalo è PKHD1, localizzato sul cromosoma 6, e codifica per la Fibrocistina.

Tale proteina agisce soprattutto a livello dei dotti collettori: per questo, nel rene policistico infantile, le cisti originano esclusivamente dai DOTTI COLLETTORI, laddove nella forma dell'adulto possono originare da qualsiasi segmento del nefrone. Inoltre, esse tendono a mantenere la comunicazione con lo spazio luminale.

I bambini con ARPKD spesso muoiono alla nascita (30-40%) o subito dopo, a causa di una serie di gravi e frequenti comorbidità:

® **FIBROSI EPATICA**

- ® ECTASIA DELLE VIE BILIARI INTRAEPATICHE
- ® IPOPLASIA POLMONARE ALLA NASCITA

Oltre a ciò, spesso si ha associazione con altri quadri sindromici, anche con gravi malformazioni.
I pazienti che sopravvivono, giungono alla necessità di dialisi intorno ai 10 anni di età.

CALCOLOSI RENALE

Si definisce così la presenza, nelle cavità calico-pieliche, di formazioni cristalline denominate calcoli, formati dalla precipitazione ed aggregazione di soluti presenti nelle urine.

(slide)

In questo disegno vedete dei calcoli a livello dei calici renali. Questi sono grandi, ma in realtà possono anche essere piccoli, intorno al mezzo centimetro.

La calcolosi va distinta dalla nefrocalcinosi, patologia molto più rara: quest'ultima vede la deposizione di Ca^{++} nel parenchima renale, ed è una cosa completamente diversa.

L'impatto clinico della calcolosi renale è molto importante anche dal punto di vista economico, perchè è una malattia estremamente comune: la prevalenza nella popolazione è del 10%, ed è tuttora in aumento, probabilmente a causa della diffusione di abitudini alimentari sbagliate (troppi cibi proteici!)

Inoltre, è una malattia che non tende a risolversi: il 50% dei pazienti ha almeno una recidiva entro 5 anni, sebbene le recidive possano essere prevenute con una buona profilassi.

TIPI DI CALCOLI RENALI

- a) **CALCOLI AI SALI DI CALCIO:** Ossalato e Fosfato di calcio sono i componenti del 70-80% dei calcoli renali. Hanno aspetto moriforme: color marrone scuro, molto dentellati e frastagliati, simili per l'appunto ad una mora. Sono radiopachi.
- b) **CALCOLI DI ACIDO URICO:** 15-20% del totale; generalmente sono tondeggianti, come pietruzze di dimensioni variabili da 0,5 a molti cm. Sono radiotrasparenti.

c) **CALCOLI DI STRUVITE:** 3% del totale. Si sviluppano come calchi precisi della pelvi renale, per questo sono detti anche **CALCOLI A STAMPO**. Sono radiopachi.

d) **CALCOLI DI CISTINA:** 2% del totale. Sono gli unici con una base essenzialmente genetica. I soggetti secernono cistina nei tubuli renali, e questa dà origine a calcoli già in età puberale. Sono radiotrasparenti o debolmente radiopachi.

I calcoli radiopachi si vedono all' RX; quelli radiotrasparenti si vedono solo tramite TC o UROGRAFIA.

(slide)

Questo è un calcolo radiopaco della pelvi renale, a stampo. C'è anche un grosso calcolo in vescica.

(slide)

Qui i calcoli sono talmente radiopachi e a stampo da ricordare quasi un'urografia: notate come si intromettono fino a livello dell'uretere.

PATOGENESI

Il calcolo si forma perchè hanno luogo alcuni processi chimici che portano una sostanza presente in soluzione nelle urine ad acquisire una forma insolubile, cristallina.

Sostanze normalmente escrete in soluzione nell'urina (Sali di calcio, acido urico, ecc.) formano sali, che diventano cristalli, che si aggregano a formare calcoli.

I vari tipi di cristalli si possono vedere al microscopio nel sedimento urinario, e hanno forma caratteristica: in particolare i cristalli di cistina, la cui forma esagonale è già di per sé diagnostica nel momento in cui vengono rilevati nel sedimento urinario.

Il meccanismo chimico alla base della trasformazione sale/cristalli è la **SOVRASATURAZIONE** dell'urina: la concentrazione del soluto eccede la capacità del solvente di mantenere il sale in forma disciolta.

La sovrasaturazione è frutto della rottura di un delicato equilibrio biochimico tra sostanze che favoriscono la formazione di cristalli e sostanze che la inibiscono.

CONDIZIONI FAVORENTI SOVRASATURAZIONE URINARIA:

- **VOLUME URINARIO RIDOTTO:** non a caso, la profilassi per la calcolosi si basa sul mantenere un introito di acqua di almeno 4 l/die, in modo da urinare almeno 3 l/die. A tali flussi, i calcoli tendono a formarsi raramente anche in presenza di sovrasaturazione.
- **ECESSIVA ESCREZIONE DI CALCIO, FOSFATO, OSSALATO, ACIDO URICO**
- **INFEZIONI** soprattutto per quanto riguarda i calcoli a stampo (di struvite)
- **PH URINARIO MOLTO ACIDO O MOLTO ALCALINO**

FATTORI INIBENTI SOVRASATURAZIONE URINARIA:

® **PIROFOSFATO**

® **CITRATO**

® **MAGNESIO:** tra i pochi farmaci prescritti per la profilassi della calcolosi figurano appunto sali di citrato e magnesio.

L'equilibrio si rompe se predominano le condizioni sovrasaturanti, se vi è un deficit di inibitori, o se si modifica pesantemente il ph urinario.

Alcune modificazioni del PH possono da sole favorire la formazione di calcoli:

- **PH**
-
- **PH>7:** favorisce la formazione di calcoli di **FOSFATO DI CALCIO**
-
- **PH>7,5:** favorisce la formazione di calcoli di **STRUVITE**, soprattutto in presenza di batteri.

I calcoli di **OSSALATO DI CALCIO** e di **CISTINA** non risentono del PH delle urine.

FATTORI DI RISCHIO METABOLICI PER CALCOLOSI

1. **IPERCALCIURIA:** può essere causata da varie condizioni cliniche. Un tempo era attribuita prevalentemente ad un eccessivo apporto alimentare di calcio; questo concetto è stato del tutto superato, e adesso si consiglia ai pazienti di non ridurre troppo l'introito di calcio, poiché se troppo basso può favorire l'assorbimento eccessivo di ossalati a livello intestinale.

Condizioni che causano ipercalciuria sono:

- **IPERPARATIROIDISMO**
- **SARCOIDOSI**
- **INTOSSICAZIONE DA VITAMINA D3:** le vitamine fanno bene, ma a volte sono date a capo di cacchio! Alcuni pazienti assumono vitamina D in quantità tale da procurarsi nefrolitiasi o addirittura nefrocalcinosi.
- **IMMOBILIZZAZIONE PROTRATTA:** In pazienti allettati per diversi mesi l'osso, privato di stimoli, libera calcio, che viene eliminato per via urinaria.
- **TUBULOPATIE PRIMITIVE E SECONDARIE:** difetti tubulari, molto spesso a base genetica, che alterano il riassorbimento del calcio. Questo spiega l'alto tasso di familiarità della calcolosi renale: almeno la metà dei pazienti con nefrolitiasi ha uno o più familiari con lo stesso problema.

1. **IPERURICURIA:** oltre che da un'alimentazione troppo ricca di purine, può derivare anche da squilibri di tipo endocrino indipendenti dall'alimentazione.

1. **IPOCITRATURIA:** Ha molte potenziali cause. Il citrato è un importante inibitore della cristallizzazione; un'eliminazione urinaria insufficiente di tale sostanza è sufficiente a causare nefrolitiasi, anche se gli altri parametri sono normali.

1. SCARSA ESCREZIONE URINARIA DI MAGNESIO

1. **ECCESSIVA ESCREZIONE URINARIA DI OSSALATI:** talvolta attribuibile a difetti genetici, la causa più comune è un eccessivo assorbimento di ossalati a livello intestinale. Questo può essere favorito da una dieta troppo povera di calcio o da interventi chirurgici con asportazione di tratti di intestino tenue. I pazienti sottoposti a questo tipo d'interventi caratteristicamente dimagriscono per poi sviluppare calcolosi.

1. In ultima istanza, alla base della calcolosi vi sono **FATTORI GENETICI; SCARSA ASSUNZIONE DI LIQUIDI** (come già detto, un soggetto che elimina 3 l/die di urina tende a non sviluppare calcoli anche in presenza di diatesi calcolotica); **ALIMENTAZIONE SCORRETTA.**

Quest'ultimo aspetto spiega l'aumento di incidenza della patologia negli ultimi anni, legato all'affermarsi di regimi alimentari troppo ricchi di proteine animali.

L'aumento di introito proteico è alla base dell'aumento di incidenza di tutti i tipi di calcolosi, fatta eccezione per quella cistinica (che ha base genetica) e quella struvitica (che ha base infettiva).

Questo perchè l'alimentazione iperproteica non è legata solo all'eccesso di acido urico!

Normalmente, dal 10 al 35% del citrato filtrato a livello glomerulare è eliminato con le urine. Il suo riassorbimento ha luogo nel tubulo prossimale, ed è molto influenzato dall'equilibrio acido-base a livello delle cellule tubulari e della preurina.

In condizioni di **ACIDOSI**, l'uptake tubulare di citrato è aumentato: banalmente, questo causa ipouricuria, con eliminazione urinaria di meno del 10% della quantità filtrata. Questa condizione è il denominatore comune di tutti i tipi di calcolosi.

Altre cause di ipocitraturia, oltre a difetti genetici ed eccesso di proteine animali, sono un'eccessiva introduzione di Na e deficit di K⁺.

Tutte queste condizioni portano ad acidosi intracellulare, che a livello tubulare si esprime con ipocitraturia.

FORMAZIONE DEI CALCOLI

Abbiamo visto come sostanze disciolte sotto forma di sali, una volta soprasaturate, possono diventare cristalli.

Questi però devono crescere o aggregarsi per formare dei veri e propri calcoli, dall'aspetto di pietruzze.

CRESCITA: maggiore è la precipitazione del sale reso insolubile dalla saturazione, maggiore sarà la dimensione assunta dai cristalli, che diventano veri e propri calcoli.

AGGREGAZIONE: cristalli diversi possono aggregarsi fra di loro, formando un calcolo.

EPITASSI: questo termine deriva dal Greco, e significa “crescere sopra”. Questa tabella (slide) vi mostra che su un nucleo di acido urico, di cistina o di altra natura può crescere un calcolo di ossalato o fosfato di calcio. Si possono insomma formare calcoli di tipo misto, segno della sovrapposizione di più problemi a livello renale.

Se i cristalli restassero tali, potremmo facilmente eliminarli sotto forma di “renella”, termine che forse conoscete e che indica una serie di cristalli non correttamente sciolti in acqua.

Perché il calcolo si formi, è essenziale che i cristalli si attacchino ad una superficie biologica e che crescano lì, perché altrimenti verrebbero eliminati dal transito dell'urina.

Possibili siti d'ancoraggio sono le **PLACCHE PAPPILLARI DI RANDALL**, site presso la papilla renale, o i **DOTTI COLLETTORI**.

Questo passaggio è fondamentale, perché solo così i cristalli hanno modo di crescere abbastanza da diventare calcoli.

CALCOLI A STAMPO

Sono composti da fosfato ammonio magnesiaco. Si formano quando c'è un' INFEZIONE CRONICA a carico delle vie urinarie, soprattutto se sostenuta dai batteri PROTEUS e KLEBSIELLA.

Questi germi sono produttori di UREASI, e formano NH₃., rendendo l'urina sovrasatura di fosfato di ammonio, calcio e magnesio.

Questo si deposita sulle cellule epiteliali infiammate del rene, formando lentamente enormi calcoli, che possono essere asintomatici per tantissimo tempo dal momento che, essendo a stampo, non si muovono. Un tempo erano causa non rara di immissione in dialisi, perché appunto per la loro scarsa sintomaticità spesso erano diagnosticati troppo tardi. La formazione dei calcoli di struvite è favorita da PH urinario eccessivamente alcalino.

GESTIONE PAZIENTE CON CALCOLOSI

Questo è quel che dovete fare se avete un paziente calcolotico:

® ANALISI DEI CALCOLI: importante che il paziente raccolga correttamente il campione urinario!

® ESAMI EMATICI: per ricercare squilibri elettrolitici e/o metabolici, come l'ipercalcemia

ANALISI PARAMETRI URINARI: importante valutare l'entità dell'escrezione di calcio, acido urico, ossalato, magnesio

® CALCOLO DELLO STATO DI SATURAZIONE DELLE URINE: esistono dei nomogrammi che mettono in relazione le quantità escrete dei vari elettroliti col volume urinario, dando informazioni sul grado di saturazione delle urine, e quindi sul rischio di sviluppare nefrolitiasi.

® MISURA PH URINARIO: per trovare eventuali infezioni

® INDAGINI ORMONALI nel sospetto di patologie come l'iperparatiroidismo

L'approfondimento dei vari esami va destinato ai pazienti soggetti a recidive nonostante profilassi e trattamento.

SINTOMATOLOGIA NEFROLITIASI

- Spesso i calcoli sono ASINTOMATICI (soprattutto quelli a stampo)
- SINTOMI DI MASSA con senso di fastidio o peso in zona lombare/addominale
- COLICA RENALE: è il classico sintomo d'esordio dei calcoli renali. Dolore improvviso, forte e ingravescente ad esordio lombare, che progressivamente scende, andando a irradiarsi lungo coscia, inguine, scroto, grandi labbra.

Tale dolore è soggetto ad esacerbazioni periodiche, dovute a spasmo della parete muscolare dell'uretere.

Il paziente è agitato; ricerca una posizione antalgica; può presentare nausea e vomito. La colica renale è estremamente rilevante dal punto di vista clinico!

COMPLICANZE NEFROLITIASI

- a) INFEZIONE VIE URINARIE: i calcoli possono causare ristagno a monte di urina, e l'urina stagnante si infetta sempre!
- b) IDROURETERONEFROSI
- c) INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: se c'è grave ostruzione in un paziente con un solo rene
- d) INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: legata soprattutto a calcoli a stampo, nella stessa tipologia di pazienti.

(slide)

Questo è un quadro raro: vedete una calcolosi ostruente bilaterale, con idroureteronefrosi bilaterale.

Tali complicanze giustificano il ricorso a pratiche invasive: intervento chirurgico, drenaggio delle urine stagnanti.

Lezione di Nefrologia del 12/5/2014 (1)

Sbobinatore: Prior Enrico. Revisore: Fama' Federico.

Argomento: IRC- Insufficienza renale cronica (prima parte).

Professore: .

Lezione di nefrologia del 12/05/2014

Prof. Lupo

Sbobinatore: Enrico Prior

Revisore: Federico Famà

Pianificazione delle lezioni rimaste: in questa e nella prossima lezione il prof. tratterà l'insufficienza renale cronica; nell'ultima lezione affronterà la terapia sostitutiva dell'irc, soprattutto il trapianto di rene.

I riferimenti alle diapositive sono relativi al file da 625 slide presente sul nostro sito;

abbreviazioni: mrc= malattia renale cronica; irc= insufficienza renale cronica.

(Slide 524) Vedremo la definizione, l'incidenza, l'epidemiologia e le cause più frequenti di irc.

DEFINIZIONE

(Slide nuova)

È la perdita permanente e progressiva...

Permanente: c'è e rimane; a differenza dell'insufficienza renale acuta, che può anche guarire, questa invece non guarisce mai, al massimo può andare avanti lentamente senza dare necessità di dialisi, ma comunque va avanti in modo progressivo

...delle funzioni renali...

Non della funzione renale, bensì delle funzioni renali: queste progressivamente vanno perse

...determinata da un processo fisiopatologico ad eziologia multipla...

Le cause infatti sono diverse, e le abbiamo viste durante questo corso, sono ad esempio glomerulonefriti, rene policistico, nefroangiosclerosi, diabete... quindi l'eziologia è multipla

...che risulta in un'inesorabile riduzione del numero e delle funzioni dei nefroni.

I nefroni, che sono l'unità anatomofunzionale del rene, progressivamente vengono distrutti e le loro funzioni si riducono fino eventualmente a dare la necessità di dialisi.

(Slide 515-516) Non bisogna fare confusione fra irc e mrc.

Della mrc abbiamo parlato nella prima lezione: è la presenza persistente di alterazioni urinarie, quali proteinuria, ematuria ecc., o anatomiche del rene, o la riduzione della funzione renale (*riduzione del VFG, ndr*).

(Slide 517) Ci sono diversi stadi di mrc, nei primi due la funzione renale è conservata e addirittura nel primo stadio (> 90 ml/min) la funzione renale può essere superiore al normale (esempio classico è il diabete o l'obesità); nel secondo stadio la funzione renale è sotto i 90ml/min. Si parla di irc quando il filtrato glomerulare è persistentemente sotto i 60 ml/min, ovvero negli stadi 3, 4, 5 della mrc, in cui il filtrato glomerulare si riduce: al terzo stadio sotto i 60 ml/min, al quarto sotto i 30 ml/min, nel quinto, chiamato anche insufficienza renale terminale, end stage kidney disease (ESKD), scende sotto i 15 ml/min; quest'ultimo stadio si conclude o con la dialisi o col trapianto o con la morte, perché il rene non è più in grado di mantenere l'omeostasi dell'organismo.

Quindi si parla di irc quando il filtrato è sotto i 60 ml/min (*il filtrato calcolato in ml/min si intende relativo ad una superficie di 1,73 m², nella sbobina non è riportato per semplicità, ndr*).

(Slide 521) Non è sufficiente misurare la creatininemia per avere una stima della funzionalità renale, un soggetto infatti può avere una creatininemia ancora normale ma un filtrato già ridotto. Il filtrato va infatti calcolato (se non con l'inulina, cui si riferisce la slide 522, che sarebbe il gold standard per misurare la funzione renale) usando formule come la Cockcroft o altre (*Formula di Cockcroft: $VFG = [(140 - età) \times peso] / 72 \times creatininemia$, nelle donne il risultato va poi moltiplicato per 0,85, ndr*).

[Ripasso funzioni renali] (slide 519) Il rene dunque **perde le sue funzioni**, che si possono raggruppare in emuntoria, omeostatica ed endocrina.

- Emuntoria:
 - Capacità di eliminare i liquidi
 - Capacità di eliminare i prodotti del catabolismo
- Omeostatica:
 - Capacità di mantenere il volume circolante
 - Capacità di mantenere normale la pressione arteriosa
 - Capacità di mantenere gli elettroliti (Sodio, Calcio, ecc.) ad una concentrazione costante
 - Capacità di mantenere normale l'equilibrio acido-base, perché il rene elimina gli acidi non volatili e riassorbe i bicarbonati
- Endocrina, il rene produce anche ormoni:
 - Renina
 - Eritropoietina
 - Vitamina D
 - Prostaglandine

La mancata produzione di eritropoietina e vitamina D spiega alcune patologie associate all'insufficienza renale cronica, quali l'anemia, l'osteodistrofia, l'osteomalacia ecc.

Nell'irc tutte queste funzioni vengono progressivamente perse.

Alla perdita di funzioni si accompagna la perdita di nefroni e la **riduzione volumetrica** del rene, che si può apprezzare nella slide 520, dove a sinistra ci sono due reni normali, mentre a destra i reni di un paziente che era arrivato in dialisi. L'unica eccezione a questa diminuzione di dimensioni è la malattia policistica renale, in cui più le cisti aumentano di dimensioni, più schiacciano il parenchima determinando perdita funzionale.

EPIDEMIOLOGIA

(Slide 525) Quanto è frequente l'irc?

Questa slide, che si riferisce alla mrc, è basata su dati americani: l'11% della popolazione ha una qualche forma di malattia renale cronica; considerando gli stadi successivi al terzo, quindi quelli di irc, vediamo che circa il 5% della popolazione americana ha l'irc: la maggior parte si colloca nel terzo stadio (4,3%), mentre il quarto e il quinto sono meno frequenti (0,2% ciascuno). Le percentuali di pazienti in stadio 4 e 5 sono molto basse rispetto allo stadio 3 perché il rischio della malattia renale cronica in fase così avanzata non è tanto quello di arrivare in dialisi quanto quello di morire per cause cardiovascolari (*i pazienti in stadio 4 e 5 sono pochi rispetto ai pazienti in stadio 3 perché pochi sono i nefropatici che riescono a sopravvivere prima di giungere agli stadi 4 e 5, la maggior parte di loro muore prima per complicanze cardiovascolari, ndr*).

Quindi il 5% degli americani ha l'irc; in Europa e in Italia le percentuali sono uguali:

il prof. mostra una slide di uno studio condotto in Norvegia, dove si vede che oltre il 10% della popolazione ha la mrc e il 5% circa l'irc.

Uno studio condotto in Veneto, rappresentativo della realtà italiana, mostra che il 5% della popolazione ha l'irc.

(Slide 9) Cosa vuol dire che il 5% della popolazione ha l'irc? Questa piramide è basata sull'estrapolazione di queste percentuali all'Italia. Si nota che 2.450.000 persone sono nello stadio tre della mrc, quindi già in irc, 45.000 sono nello stadio 4 e 45.000 nello stadio 5; ne risulta che circa 3.000.000 di persone hanno l'irc di vario grado.

Naturalmente i numeri meglio conosciuti sono quelli alla punta della piramide, perché sono i **pazienti** che vanno **in dialisi**, e quindi vengono registrati.

(Slide 526) **Incidenza.** Ogni anno in Europa (e anche in Italia, i numeri sono uguali) 115-130 pazienti nuovi su 1.000.000 di persone iniziano la dialisi. Per fare un esempio, visto che la provincia di Verona ha circa 1.000.000 di abitanti, ogni anno circa 130 nuovi pazienti iniziano la dialisi.

Chiaramente il numero è ancora più alto se si considera la **prevalenza** (di pazienti in dialisi, sempre su 1.000.000 abitanti/anno), perché i nuovi pazienti che iniziano la dialisi vanno ad aggiungersi a quelli che ci sono già: anche se alcuni pazienti in dialisi muoiono o vengono trapiantati, molti ci rimangono per diversi anni. La prevalenza in Europa è circa 660/770 pmp.

(Slide 527 però più aggiornata) Si può vedere in questo grafico che in Italia, dal 1999 al 2010, è andato progressivamente aumentando il numero di pazienti che sono in dialisi: 45.000 nel 2010, 47.000 nel 2012, 48.000 nel 2013. Quindi in Italia ci sono quasi 50.000 persone in dialisi e questo numero tende ad aumentare, nonostante tutte le possibilità terapeutiche.

(Slide 528) Nel mondo questa progressione è ancora più impressionante: nel 1990 erano circa 400.000, nel 2010 2.500.000.

CAUSE

Quali sono dunque le cause di questo aumento della necessità di dialisi?

Slide 529 (un po' più aggiornata) – dati dal Registro Europeo, che considera il periodo dal 1990 al 2001:

la necessità di dialisi nelle fasce d'età fino a 44 anni NON è aumentata; invece è aumentata la necessità di dialisi nei pazienti anziani, oltre i 65 anni: è proprio questa fascia d'età a rappresentare, in questo momento, la maggior parte dei pazienti in dialisi.

Le malattie che portano alla irc e alla necessità di dialisi: (slide 531, un po' più aggiornata), dati del Registro Italiano

- 24% malattie vascolari (nefroangiosclerosi, aterosclerosi, stenosi arteria renale, ecc.), che sono le cosiddette patologie del benessere
- 18% diabete
- 16% causa sconosciuta, ma spesso sono anziani, aterosclerotici, ecc., quindi probabilmente molti di questi ricadono nel gruppo delle cause vascolari
- 10% glomerulonefriti
- 7% malattie interstiziali
- 7% rene policistico

Quindi le principali sono malattie vascolari e diabete: nella slide 533 si può osservare come dal 1990 al 2000 sia aumentata l'incidenza di queste malattie tali da portare alla dialisi.

Questo spiega dunque perché aumenta la necessità di dialisi nei pazienti anziani (slide 534):

- Progressivo invecchiamento della popolazione
- Progressivo aumento del diabete di tipo 2
- Progressivo aumento delle malattie cronico-degenerative (ipertensione, aterosclerosi...)
- Aumento del cosiddetto rischio competitivo, cioè la migliorata sopravvivenza per altre malattie. Si pensi ad esempio ad un soggetto di 75 anni con insufficienza renale modesta: se 10 anni fa aveva un infarto aveva un'elevata probabilità di morire e quindi non arrivava in dialisi; se invece ha un infarto adesso e viene rivascolarizzato e dunque sopravvive, la funzione renale poi peggiora, anche a causa della rivascolarizzazione e dell'angiografia, e quindi il paziente va in dialisi.

(Slide 535) Vedremo ora i meccanismi che portano a questa progressiva perdita anatomica e funzionale dei nefroni, quali sono i fattori che influenzano la progressione della malattia, come essa si sviluppa ed infine la terapia.

MECCANISMI DI PROGRESSIONE

(Slide 536) Ci sono dunque molte cause che determinano danni cronici e progressivi del parenchima renale: nefropatie glomerulari e interstiziali, rene policistico, diabete, malattie vascolari, nefroangiosclerosi e così via. Tutte queste condizioni, se non guariscono, portano ad un progressivo danno del parenchima renale, che è raffigurato nell'immagine: i vasi sono molto ispessiti, c'è fibrosi interstiziale, i glomeruli sono ialini; è la via comune di tutte queste malattie: un progressivo danno al parenchima e dunque sviluppo di irc.

(slide 537) Si passa da una condizione normale (a sn) in cui il glomerulo e i tubuli sono normali, l'interstizio non si vede, è virtuale, ad una condizione (a dx.) di irc, dove aumenta la fibrosi interstiziale, molti tubuli sono scomparsi e le pareti di quelli rimasti sono molto inspessite, si vede un glomerulo completamente ialino, un altro con un'area di sclerosi e ci sono infiltrati interstiziali

(Slide 538) Questo appena descritto è lo stadio comune, indipendentemente dalla malattia da cui il soggetto è partito: **progressiva sclerosi glomerulare, fibrosi interstiziale** e (nella slide sarebbe da aggiungere un terzo punto) **infiltrati interstiziali**.

(Slide 539- 540) I motivi per cui si arriva a questa condizione comune indipendentemente dalla causa:

- Quando c'è un danno cronico i reni perdono progressivamente il numero dei nefroni funzionanti, i glomeruli vanno incontro a sclerosi; questo comporta che...
- ... i glomeruli che non sono ancora completamente distrutti si adattano per cercare di supplire i glomeruli che non ci sono più; questo adattamento si attua con un aumento del volume del nefrone, che così aumenta il filtrato glomerulare: dunque i nefroni saranno più grandi del normale e filtreranno più del normale.

(Slide 541-542) Questo meccanismo compensatorio in un primo momento fa fronte alla perdita funzionale e fa sì che il filtrato sia quasi normale anche di fronte ad una significativa perdita di nefroni.

(Slide 543) A sn c'è la condizione normale, a destra invece quello che accade quando c'è un danno cronico: i glomeruli disegnati in nero sono completamente distrutti, altri sono parzialmente distrutti, mentre quelli che rimangono (in basso) sono aumentati di volume. In questi glomeruli l'arteriola afferente è dilatata, l'arteriola efferente è vasocostretta a causa dell'iperproduzione di angiotensina II, e ciò aumenta la pressione di filtrazione nel glomerulo e dunque il filtrato glomerulare.

(Slide 544-545) Questo meccanismo a lungo andare porta però a degli altri danni. L'**aumento della pressione a livello dei capillari glomerulari** provoca:

- Lesioni dell'endotelio
- Distacco dei podociti
- Stimolazione di citochine pro-fibrotiche, quindi sclerosi
- Stimolazione della matrice extracellulare, quindi sclerosi
- Progressiva sclerosi glomerulare

Anche l'**iperproduzione di angiotensina II** a livello renale provoca le stesse cose:

- Stimolazione delle citochine profibrotiche
- Formazione di matrice extracellulare
- Sclerosi glomerulare

Quindi questo meccanismo di compensazione diventa poi dannoso.

(Slide 545) A questo si aggiunge un altro fattore, cioè la **proteinuria**, che oltre ad essere espressione del danno glomerulare è anche essa stessa meccanismo che causa danno renale e la sua progressione; questo perché, quando il tubulo cerca di riassorbire le proteine filtrate dal glomerulo, si attivano, nel tubulo e nell'interstizio, tutta una serie di meccanismi immunologici e

proinfiammatori (fra cui anche l'attivazione del complemento a livello tubulare, il richiamo di citochine, ecc.) e fibrotici, che determinano la fibrosi interstiziale e gli infiltrati interstiziali.

Quanto visto è riassunto nella slide 546. Qualunque sia l'insulto iniziale (malattia da immunocomplessi, nefropatia diabetica o ipertensiva, ecc.) la malattia progredisce per **fattori emodinamici** e **processi infiammatori**. I fattori emodinamici, cioè l'iperfiltrazione, determinano l'aumento di pressione intraglomerulare. I processi infiammatori, ma anche l'ipertensione glomerulare, danneggiano le cellule epiteliali, endoteliali, mensangiali. Poi ci sarà anche la **proteinuria** (slide 547) che danneggia le cellule tubulari e agisce anche a livello interstiziale, con produzione di mediatori proinfiammatori, fattori di crescita e fibrogenesi. Alla fine (slide 548) tutto ciò determina aumento della matrice extracellulare sia a livello dei glomeruli sia a livello dell'interstizio e questo spiega la sclerosi glomerulare e la fibrosi interstiziale, che è la via finale dell'irc.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGRESSIONE

(Slide 549) L'irc è una malattia permanente e progressiva, da cui non si può quindi guarire. Nel grafico filtrato glomerulare/tempo questo è illustrato da una retta che scende progressivamente. Normalmente si perdono 5-10 ml/min/anno di VFG e quindi si potrebbe predire quando il filtrato scenderà sotto i 15 ml/min e ci sarà la necessità di dialisi o trapianto. Però (slide 550) non tutti i pazienti progrediscono alla stessa velocità: i pazienti la cui retta è meno pendente potrebbero anche arrivare a morire di morte naturale senza necessità di dialisi. Non tutte le nefropatie dunque evolvono allo stesso modo (slide 551). Diversi sono i fattori che possono influenzare questa progressione:

- La **rapidità con cui si inizia il trattamento** (*Early treatment makes a difference: mostra una slide nuova in cui si nota che, quando inizia il trattamento, la pendenza della retta diminuisce; prima si inizia il trattamento, maggiore sarà il tempo che impiegherà il paziente ad arrivare alla necessità di dialisi/trapianto; ndr*). Se il trattamento inizia quando il paziente è già in irc si guadagneranno, in questo esempio, due anni di vita, ma se il trattamento si inizia ancora prima, quando ancora non c'è irc, si possono guadagnare molti più anni di sopravvivenza. Importante dunque fare la diagnosi precocemente, prima che il paziente abbia 20-30 ml/min di filtrato.

Oltre alla rapidità di intervento sono molto importanti (slide 552): il tipo di nefropatia, l'ipertensione e la proteinuria.

- (Slide 553) Il **tipo di nefropatia**. Alcune nefropatie hanno un'evoluzione più veloce verso l'irc rispetto ad altre: la nefropatia diabetica più veloce, le altre, come la nefroangiosclerosi, più lenta.
- (Slide 554) Molto importante è la **pressione arteriosa** che ha quel soggetto, quindi l'**ipertensione**. Abbiamo visto come si adatta il glomerulo (vasodilatazione cronica dell'arteriola afferente per mantenere l'aumento del filtrato nei nefroni residui): è dunque intuitivo come una pressione arteriosa sistemica alta si trasmetta direttamente ai glomeruli, l'aumento di pressione non è solo indotto dall'iperfiltrazione ma anche dall'aumento della pressione sistemica, quindi il danno si moltiplica (poi legge la slide). Questo aumento della pressione nei pazienti con irc è dovuto innanzitutto all'**espansione del volume**, perché i

nefroni superstiti non riescono a supplire del tutto la funzione renale e quindi una certa quantità di sodio introdotta non viene eliminata: ciò determina l'espansione del volume; se ci fosse solo questa causa i diuretici risolverebbero il problema, invece c'è anche una seconda causa di ipertensione: il marcato **aumento delle resistenze vascolari periferiche** per vasocostrizione e ciò avviene perché c'è un'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, un'iperattività del sistema nervoso simpatico, un'ipoproduzione di ossido nitrico e un'aumentata attività dell'endotelina. *(Il prof. mostra una serie di slide non presenti nel file in nostro possesso che mostrano la correlazione fra ipertensione e proteinuria e la progressione dell'irc, ndr)*

- In uno di questi studi (*Blood pressure control prevents CKD progression, ndr*) si vede che più la pressione è bassa, minore sarà, per anno, la perdita di filtrato glomerulare e viceversa. Anche la necessità di dialisi aumenta con l'aumentare della pressione sistolica (da 120mmHg in su).
- La combinazione di questi eventi porta all'ipertensione.
- (Slide 556- 557) L'ipertensione nell'irc è frequente: è difficile trovare un paziente con mrc o con irc che non sia iperteso! Almeno il 90% dei pazienti con irc in fase terminale è iperteso (legge la slide).
- Il fattore ipertensione è particolarmente importante se associato alla **proteinuria**: se un soggetto ha proteinuria elevata la pressione dovrà essere mantenuta ancora più bassa.

Proteinuria	Target
> 1g/die	< 125/75 mmHg
< 1g/die	< 130/80 mmHg

Per coloro che hanno valori di proteinuria ancora più elevati i valori alti di pressione saranno via via più dannosi, per questo il controllo della pressione dovrà essere ancora più stretto. È indifferente considerare la pressione sistolica o media, il concetto non cambia.

Domanda sugli ace-inibitori: gli ace-i sono i farmaci più utilizzati per cercare di rallentare la progressione dell'irc per tre motivi: correggono la pressione, vasodilatano l'arteriola efferente (bloccando localmente il sistema renina-angiotensina) e soprattutto hanno un effetto antiproteinurico. Possono però anche essere dannosi una volta che si è raggiunto un certo livello di danno e l'equilibrio renale è ormai molto fragile (sotto i 30ml/min). Inoltre anche nei pazienti con un filtrato più alto bisogna fare le solite raccomandazioni: se compare febbre o diarrea il farmaco va sospeso. Vanno dunque sempre usati con estrema cautela, ma hanno cambiato in meglio la prognosi di questi pazienti.

Quando la proteinuria supera 1g/die aumenta il rischio che raddoppi la creatinemia o di arrivare in dialisi. Sopra i 3 g/die questo rischio è massimo.

Studio APRY, in cui si valuta l'effetto degli ace-inibitori sulle malattie renali croniche. Nelle persone non trattate con ace-i (a parità di PA e di VFG= 40 ml/min) la proteinuria influenza in modo importante il momento in cui si giungerà alla necessità di dialisi. A parità di controllo di pressione arteriosa, minore è il valore della proteinuria maggiore è il periodo di tempo prima che si arrivi in dialisi:

- proteinuria > 3g/die= dialisi dopo 4 anni
- proteinuria fra 1 e 3 g/die= dialisi dopo 6 anni
- proteinuria < 1 g/die= dialisi dopo oltre 12 anni
- (Slide 558) Se il soggetto è **diabetico**: la nefropatia diabetica è un elemento sfavorevole e lo scarso controllo metabolico è un fattore di peggioramento
- Il **fumo di sigaretta**: a parità di altri parametri influenza moltissimo la progressione dell'irc
- La **dieta***
- La **dislipidemia**, che questi soggetti hanno costantemente, ma può essere o meno corretta.

Cosa può accedere nella storia di questi pazienti? **Eventi intercorrenti** (necessità di intervento chirurgico, sepsi, ictus, infarto) o uso di **farmaci sbagliati** (nefrotossici, antibiotici in quantità eccessiva, farmaci risparmiatori di potassio, ace-i quando filtrato è ridotto o usati in dosi eccessiva ecc.).

Riassumendo ci sono: eventi legati alla malattia, fattori su cui possiamo intervenire (dieta, fumo, diabete) ed eventi intercorrenti che possono aggiungere sfortuna alla sfortuna.

* (Slide 559) Per quanto riguarda la dieta è importante che i pazienti, ancor prima di sviluppare irc, riducano le **proteine animali** (quelle vegetali invece non danno problemi, a parte il potassio). Bisogna stare su una via intermedia di buonsenso: l'OMS consiglia ai soggetti sani una dieta che non superi gli 0,8 g per kg/die di proteine animali. Nei pazienti con mrc bisogna ridurre ulteriormente questo introito e scendere via via che la malattia progredisce. I motivi per cui una quantità eccessiva di proteine animali fa peggiorare la malattia sono:

- Aumenta ancora di più l'iperfiltrazione, in quanto le proteine animali determinano vasodilatazione dell'arteriola afferente e quindi aumentano la perfusione glomerulare
- Peggiorano l'acidosi metabolica (per gli ioni H⁺ rilasciati dal catabolismo proteico, ndr)
- Aumentano la fosforemia; finché un soggetto ha 50 ml/min di filtrazione la fosforemia resta normale, oltre invece tende ad aumentare, per cui bisogna ridurre il fosforo introdotto con la dieta. L'iperfosforemia attiva tutta una serie di processi metabolici dannosi per l'organismo
- Si accumulano prodotti del metabolismo proteico che devono essere eliminati; si formano delle tossine uremiche che il rene non riesce più ad eliminare.

ACUTE ON CHRONIC RENAL FAILURE

(Slide 560) Si nota che ad un certo punto c'è un rapido declino della funzione renale: **acute on chronic renal failure**, ovvero un'insufficienza renale acuta su un substrato di irc. Ciò cambia completamente la storia di questi pazienti. Le cause che possono determinarla sono (slide 561, che ne riporta solo alcune, le cause in realtà possono essere moltissime):

- La più frequente, specie nell'anziano, dove è particolarmente deleteria, è la **disidratazione**. Nei soggetti con irc il rene non è in grado né di diluire né di concentrare, quindi la disidratazione è particolarmente grave. Essa può essere dovuta a caldo estremo, vomito, febbre, ecc.

- Uso di **farmaci nefrotossici**: antibiotici, FANS, ace-i dati in modo sbagliato. I beta-bloccanti invece non danno grandi problemi, anche perché i pazienti con irc sono iperreninemici; i beta-bloccanti infatti sono molto usati in nefrologia
- **Scompenso cardiaco**, evenienza non rara; esso altera l'emodinamica e così compromette l'equilibrio renale
- **Gravi squilibri pressori**, sia ipertensione sia ipotensione, perché il rene non è più in grado di mantenere la sua autoregolazione
- **Sepsi**
- **Ostruzione delle vie urinarie**: ad esempio, nei maschi, l'ipertrofia prostatica.

METABOLISMO DELL'ACQUA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

[Slide nuova sul *metabolismo dell'acqua nell'irc che ricopio*: la diuresi non si riduce nella irc. Ciò avviene per un aumento progressivo della frazione escreta dell'acqua filtrata da parte dei nefroni residui. Contemporaneamente però si verifica una graduale riduzione della capacità massima di eliminare l'acqua in risposta ad un carico di acqua (e quindi di diluire le urine) e della capacità massima di contrarre la diuresi in risposta all'assetamento (e quindi di concentrare le urine). Nella irc il peso specifico delle urine si mantiene sempre 1010 (isostenuria), ndr.]

Sono quindi sostanzialmente due i motivi per cui la diuresi non si riduce: l'**aumento di filtrazione nei nefroni** residui e la **mancata capacità dei tubuli di controllare il riassorbimento**. Si perde così la capacità di concentrare l'urina. Se però si dà un carico di acqua ad un paziente con irc, questo non sarà in grado di smaltirlo; avviene anche il contrario: se un paziente con irc non beve più, continuerà ad urinare e quindi si disidrata. Praticamente la quantità di urine escrete è fissa (1.500-2.000 ml/die, stima il prof., ndr), indipendentemente dagli introiti: quindi è facile che il paziente vada in ipo- o in iper- idratazione. Questa incapacità di concentrare e diluire si vede anche con lo stick delle urine, troveremo sempre 1010 di peso specifico (isostenuria).

SODIO, POTASSIO E FOSFORO NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

(Slide 562) Consideriamo tre elementi: sodio, potassio e fosforo. Lo spazio fra le due linee mostra l'intervallo di normalità per tutti e tre questi elementi.

- Il **sodio** si mantiene normale fino alla fine della storia naturale dell'irc
- Il **potassio** inizia a salire un pochino quando il filtrato è sotto i 30 ml/min
- Il **fosforo** inizia ad alzarsi quando il filtrato è sotto i 40-50 ml/min.

(Slide 563) Prima dei 40-50 ml/min sono dunque tutti e tre conservati. Questo avviene perché ci sono tutta una serie di adattamenti:

- Per quanto riguarda il sodio, la sua concentrazione è conservata perché ci sono i nefroni residui che iperfiltrano, ma soprattutto il tubulo ne riassorbe di meno e ne secerné di più. Se a questi soggetti dessimo un carico salino importante, l'escrezione di sodio non

aumenterebbe di tanto e quindi farebbe accumulare liquidi e ci sarebbe ipertensione. Se vediamo un paziente con irc con iposodiemia significa invece che gli sono state date delle flebo glucosate sbagliate, che hanno eccessivamente diluito il sodio

- Per quanto riguarda il potassio, esso rimane normale per due motivi:
 - le feci compensano, l'escrezione di potassio con le feci in questi soggetti aumenta del 20/30%; infatti l'intestino, in parte, ha delle funzioni simili a quelle del tubulo renale (*il prof. paragona l'intestino ad un lungo nefrone, con capacità assorbente e secretoria, ndr*)
 - anche in questo caso il tubulo secerne più potassio.

(Slide nuova) Ci sono delle **situazioni che possono provocare iperkaliemia.**

[Riporto il testo della slide:]

1. Acidosi metabolica (passaggio K^+ dalle cellule al compartimento extracellulare in scambio con gli ioni H^+)
2. Carichi esogeni di K^+ (frutta, verdura, succhi di frutta, Sali di K^+)
3. Condizioni di ipercatabolismo (dal catabolismo tissutale si libera K^+)
4. Farmaci (risparmiatori di K^+ - spironolattone-, ace- i).

Questa iperkaliemia può essere pericolosa per la vita, soprattutto per i problemi cardiologici ad essa correlati.

1. Per quanto riguarda l'**acidosi metabolica** bisogna ricordare che il potassio è un elettrolita essenzialmente intracellulare; esso passa nel comparto extracellulare scambiandosi con gli ioni idrogeno. Correggendo l'acidosi metabolica l'iperkaliemia immediatamente si riduce. L'acidosi metabolica marcata è dunque la prima causa di iperkaliemia in questi pazienti.
2. Qui il **carico** viene **da fuori**: in un soggetto normale il rene supplirebbe bene a questo carico, in questi soggetti no, e questo eccesso di potassio non riesce ad essere eliminato. Bisogna dunque spiegare ai pazienti di non usare i succhi di frutta né i sali di potassio, spesso usati dagli anziani in sostituzione del sale da cucina, perché pensano che quest'ultimo faccia male ai reni, cosa che peraltro non è nemmeno vera.
3. L'**ipercatabolismo** può essere dovuto a qualsiasi motivo, ad esempio il paziente non mangia più perché ha la febbre, la sepsi, ecc. L'ipercatabolismo distrugge le cellule, che contengono potassio, che dunque si riversa in enormi quantità nel torrente circolatorio.
4. **Farmaci**, soprattutto i diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio lo spironolattone), che non devono essere usati in questi pazienti. Anche gli ace-i tendono ad aumentare il potassio, quindi esso va sempre controllato.

Quindi in tutte queste condizioni un soggetto che prima aveva una potassiemia conservata arriva ad avere potassiemie di 7-7,5 o anche 8 mmol/L, valori che richiedono immediatamente la dialisi perché mettono a rischio la vita (*valore normale della kaliemia 3,4- 4,7 mmol/L, ndr*).

Lezione di Nefrologia del 19/5/2014 (1)

Sbobinator: **Spigo Valentina**. *Revisore:* **Franchini Annalisa**.

Argomento: **Insufficienza renale cronica**.

Professore: .

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

NON TUTTE LE NEFROPATIE EVOLVONO ALLO STESSO MODO (continua)

Con la lezione di oggi terminiamo quella che avevamo cominciato la volta scorsa che trattava l'insufficienza renale cronica.

Abbiamo visto insieme quali sono i meccanismi che portano alla progressione delle malattie renali, quali sono le funzioni che progressivamente si perdono man mano che cala il filtrato glomerulare e ci eravamo fermati al controllo del metabolismo e della concentrazione di Na, K e P.

Se vi ricordate le ultime diapositive spiegavano come il sodio e il potassio rimangono pressoché imm modificati fino ai piani finali dell'insufficienza renale, tranne il potassio che in alcuni casi può impennarsi e seguire qualche errore dietetico.

Proseguiamo oggi con le alterazioni che si riscontrano con l'insufficienza renale, e la prima è l'**anemia** dell'insufficienza renale cronica.

Per semplificare il discorso, vedete questo grafico (*Slide 566*) in cui, in forma lineare, vi fa vedere che, man mano che il GFR si riduce (da destra a sinistra), l'ematocrito progressivamente cala, fino a diventare francamente patologico dove il filtrato si riduce sotto i 50/40 ml/min.

Questo problema dell'anemia, negli anni scorsi, era un problema che da un punto di vista della gestione clinica era estremamente difficile, soprattutto quando i pazienti cominciavano la dialisi perché era complicata ulteriormente dalla presenza di microperdite di circuiti ecc. e richiedeva frequenti trasfusioni di sangue.

Come immaginate, adesso, il problema, dal punto di vista terapeutico, è meglio controllabile, soprattutto da quando è a disposizione l'eritropoietina (EPO) sintetica.

Infatti, se andiamo a vedere quali sono le cause di anemia nell'insufficienza renale cronica, la prima è dovuta al fatto che man mano che il parenchima renale si riduce, perché va in contro a sclerosi progressiva, la produzione di eritropoietina progressivamente diminuisce. Se vuoi dosate l'EPO in questi pazienti, vedete che è sempre più bassa.

Quindi, prima causa:

- manca l'ormone che stimola la produzione di globuli rossi, ma non è solamente questo; a volte potete dare l'EPO e i pazienti non correggono perfettamente l'anemia.

Ci sono infatti altre cause, le più importanti sono:

- per esempio alcune tossine uremiche, che poi vedremo in modo più approfondito, che possono agire sul midollo osseo bloccando l'eritropoiesi o la maturazione dei globuli rossi;

- infine anche i globuli rossi una volta prodotti e messi in circolo vivono di meno, cioè la loro vita media, in un soggetto uremico, è più bassa di quella di un soggetto normale perché le tossine uremiche e le alterazioni del sistema secretivo che si hanno nell'uremia riducono la vita media dei globuli rossi.

Quindi sono di per sè cause che portano ad anemia. La prima sicuramente la più importante (mancanza di EPO) ma anche le ultime due hanno un loro ruolo.

Un'altra alterazione metabolica estremamente importante nell'insufficienza renale che poi ha un riscontro anche nella pratica clinica è **l'acidosi metabolica**.

In questa diapositiva vi ho riassunto dei concetti che vi avevo già visto nella prima lezione parlando del controllo del rene sul metabolismo acido-base (slide..).

Cosa accade nell'IRC e perché si ha acidosi metabolica? Ricordiamo che la produzione endogena di idrogenioni è di 50/100 mEq/die e deriva principalmente dal catabolismo delle proteine.

Questi idrogenioni devono essere eliminati dal rene sotto forma di fosfati oppure per mezzo della formazione di NH_4 , e quindi potete già intuire che man mano che la funzione renale si riduce, la capacità di eliminare ioni fissi non volatili si riduce a sua volta.

A parte questo, con la riduzione della funzione renale si riduce un'altra delle azioni del rene, che è quella riguardante il bicarbonato, perché il rene contribuisce al mantenimento dell'equilibrio acido base anche mediante il riassorbimento dei bicarbonato a livello del tubulo prossimale.

Quindi voi avete meno riassorbimento di bicarbonati e minor eliminazione di ioni idrogeno non volatili, e questo porta naturalmente a un'acidosi, che diventa evidente quando il GFR si riduce sotto i 50ml/min. Se voi misurate il Ph in pazienti che hanno GFR da quel valore in giù, li troverete invariabilmente acidotici.

Questa acidosi metabolica non è soltanto una curiosità di laboratorio, ma ha un impatto sulla clinica di questi pazienti. Se voi andate a vedere quali sono le reazioni dell'acidosi metabolica e le sequele tossiche, vedete che i muscoli, l'osso e il sistema ormonale sono influenzati.

Quindi aumenta la proteolisi, l'ossidazione degli acidi grassi, a livello osseo aumenta il danno in sinergia con l'azione del paratormone (PTH), e anche il sistema ormonale ne risente.

Dunque l'acidosi ha un'azione, dal punto di vista metabolico, molto pesante a livello dell'organismo e poi, in questi pazienti, va ad interagire con gli altri fattori tossici.

A parte l'anemia, a parte l'equilibrio acido-base, tutti i **metabolismi**: glucidico, lipidico e proteico (c'è un ipercatabolismo), meccanismi ossidativi, metabolismo del calcio e del fosforo sono alterati nell'IRC.

Per quanto riguarda il catabolismo glucidico, in questi pazienti trovate: iperinsulinemia, iperglucagonemia perché questi ormoni vengono catabolizzati a livello renale. Però c'è anche resistenza periferica a livello dell'insulina, quindi diventa come nei diabetici di tipo 2, perché a

livello tissutale, l'azione delle tossine uremiche fa sì che questi non siano responsivi all'insulina circolante. Sono dunque iperinsulinemici ma a livello periferico questa non funziona.

Un commento a parte merita il metabolismo del calcio e del fosforo.

Se voi fate un prelievo ad un soggetto che ha IRC, soprattutto se non trattato dal punto di vista farmacologico, trovate questi dati:

- basso calcio
- alto fosforo
- 1,25 diidrossicalciferolo basso
- paratormone alto

Perché tutto questo?

Questa diapositiva (*Slide 574*) l'abbiamo vista la volta scorsa per parlare del sodio e del potassio e avevamo lasciato da parte il fosforo.

Prima cosa: l'escrezione di fosforo, è vero che aumenta ????

Però vedete che quando il filtrato è intorno ai 40 ml/min non è comunque tale da mantenere un livello di fosforemia corretto, quindi il fosforo comincia ad aumentare. Questo è anche uno dei motivi per la somministrazione di una dieta moderatamente proteica in pazienti con IRC, perché esso è essenzialmente legato alle proteine animali. Oltre GFR di 40/50 la fosforemia tende quindi ad aumentare.

Cosa accade? Osservando questo specchietto (*slide 576*)

- Voi avete ritenzione di fosforo (Iperfosfatemia) , già questa è uno stimolo sulle paratiroidi che aumentano la secrezione di PTH e di conseguenza porta ad iperparatiroidismo secondario.
- In corso di IRC avete una ridotta sintesi di 1,25 diidrossicalciferolo, perché sintetizzato a livello renale, e questo è un ulteriore stimolo a livello delle paratiroidi (aumento PTH).
- La bassa vitamina D riduce il riassorbimento intestinale di calcio, responsabile dell'ipocalcemia, che a sua volta sarà responsabile della stimolazione delle paratiroidi.

Riassumendo le paratiroidi sono stimulate da: ipofosforemia, bassa vitamina D, ipocalcemia.

La conclusione di questo è che avete uno stimolo continuo a livello delle paratiroidi che da un'iperplasia delle ghiandole con iperparatiroidismo secondario e danni a livello osseo.

Sono 3 i fattori che portano questo continuo stimolo sulle paratiroidi, infatti se misurate i valori di PTH in funzione del GFR vedrete che quando il GFR comincia a ridursi i valori dell'ormone tendono ad alzarsi.

Tutto questo quale organo danneggia? **L'osso.**

A livello osseo voi avete quattro fattori che portano ad alterazioni della mineralizzazione:

- bassa vitamina D, che già di per sé, influenza il metabolismo dell'osso
- ipercalcemia, quindi ridotto minerale per l'ossificazione

- aumento della fosforemia
- aumento de PTH

Su quest'osso, già stimolato in maniera negativa da queste quattro alterazioni biochimiche si sovrappone poi :

- acidosi, come visto precedentemente, che a sua volta danneggia l'osso

e quindi il risultato qual è? O un'osteite fibrosa o un'osteomalacia.

Per *osteite fibrosa* si intende quando il riassorbimento osseo è aumentato perché c'è un'iperattività osteoclastica; *osteomalacia* si riferisce a tessuto osteoide non calcificato.

Il fatto di riscontrare una o l'altra non è proprio così netto, poiché nella maggior parte dei casi (un tempo si facevano numerose biopsie ossee a questi malati ora non si fanno più, ne vengono praticate molte meno) si vedeva un quadro misto in cui, una e l'altra erano contemporaneamente presenti.

Quindi è un osso che tende a riassorbirsi ed è un osso poco calcificato.

Naturalmente, adesso che si cerca di diagnosticare il prima possibile la malattia renale cronica, e quindi dare per tempo la terapia per prevenire queste complicanze, raramente si assiste a patologie ossee marcatissime. Una volta però erano causa addirittura di fratture spontanee e nei bambini di rachitismo e mal accrescimento.

(Mostra referto radiologico di un riassorbimento di una falange, che verosimilmente può assomigliare ad un tumore dell'osso.

A livello delle vertebre mostra alterazioni che una volta si vedevano con maggior frequenza, che sono alterazioni definite "a maglia di rugby" poiché le vertebre appaiono in parte chiare, in parte scure a causa di decalcificazioni).

Abbiamo parlato poco fa di tossine uremiche. Dal punto di vista generale possiamo definire tutti i composti che si accumulano in questi pazienti, e che sono responsabili di anomalie metaboliche o cliniche.

Ognuna di queste tossine, dal punto di vista sperimentale, si è dimostrata in grado di provocare dei danni, quindi non sono sostanze d'accumulo inerti, e per essere chiamate "tossine" bisogna dimostrare la loro capacità di danno a livello del metabolismo o di organi e tessuti.

L'elenco è estremamente lungo e questo non è completamente definito poiché ve ne sono delle altre:

- ioni H
- fosfati
- urea
- azoto
- cianati
- acido ossalico
- PTH (considerata tossina per la patogenesi del danno osseo)
- solfati

- creatinina
- aminoacidi
- omocisteina
- dimetilarginina asimmetrica
- fenoli
- indoli
- ammine
- acido urico
- radicali dell'ossigeno
- AGES
- ormoni
- medie molecole: sono molecole di media grandezza, che si è visto all'elettroforesi di massa, che sono dializzate con le apposite membrane ma non si sa esattamente cosa siano.

Lista enorme di sostanze che progressivamente si accumulano e tanto di più quanto peggiora la funzione renale.

Da dove originano queste tossine uremiche? Una parte di queste sono prodotti del catabolismo delle proteine e quindi sia proteine alimentari che endogene.

Qui si è aperto, in realtà, tutto un altro campo, che riguarda le alterazioni della flora intestinale. Nel nostro intestino abbiamo miliardi di batteri, quello che si sta studiando ormai da alcuni anni, nel campo di tante malattie, è questo *Microbiota* che può essere responsabile di alcune patologie immunologiche ma anche per quanto riguarda le malattie renali, può essere responsabile di alcune alterazioni. Per esempio, spostando la flora microbica da un atteggiamento proteolitico, saccarolitico, mediante un aumento dell'ingestione di fibre si è visto che diminuisce la produzione di fenoli endoli (quindi cambia atteggiamento). Il microbiota intestinale ha dunque una parte molto importante in questa produzione di tossine.

Un'altra origine (delle tossine ndr.) è la modificazione non enzimatica delle proteine, le famose AGES, il prodotto di glicazione avanzata, in cui la proteina si attacca allo zucchero ma in forma fissa non modificabile e questi si depositano a livello dei tessuti (cute, vasi, cuore ecc..).

Alterazione dei meccanismi ossidativi tutti alterati nell'IRC, e questi probabilmente hanno un'azione estremamente importante.

Ora, noi abbiamo visto ciò che accade a livello di laboratorio: ritenzione di cataboliti, l'acqua e sale che vengono eliminati per mantenere l'equilibrio, ipercalcemia, ipofosforemia, carenza di EPO e vitamina, acidosi, iperparatiroidismo, e questi sono gli elementi ematochimici e biochimici che rendono conto del quadro clinico dell'insufficienza renale cronica.

Se noi passiamo dal laboratorio alla clinica, la prima cosa da dire è che si possono avere pazienti con IRC con GFR anche ridotto che non hanno alcun sintomo se non l'aumento della pressione renale arteriosa. C'è una fase asintomatica anche sotto 60 ml/min (GFR), che può durare per parecchio tempo. E questo rende conto di un aspetto di queste malattie che spesso giungono

all'osservazione del medico troppo tardi, poiché spesso quando compaiono i sintomi il filtrato si aggira già intorno a 30/25 ml/min. Si arriva quindi tardivamente a diagnosticare e intervenire di conseguenza proprio perché epr molti anni queste malattie possono essere completamente silenti.

Cominciano in seguito i primi sintomi, che sono l'astenia, legata all'anemia, e poi man mano compaiono altri sintomi fino a raggiungere un quadro conclamato di uremia.

Alla fine diciamo, nei pazienti che vivono agli stadi terminali di IRC, ognuno dei sistemi del nostro organismo risulta compromesso.

Cominciando dal cuore, a livello cardiovascolare abbiamo:

- **Ipertensione**, di cui abbiamo già trattato;
- **Cardiomiopatie**: (all'Eco-cardiogramma di pazienti che cominciano dialisi c'è un 70% che ha una dilatazione cardiaca e spesso già presenta segni di insufficienza).
La cardiomiopatia è dovuta a diversi fattori : innanzitutto l'anemia, l'aumento della PA, l'iperparatiroidismo e anche alcune tossine uremiche.
- **Pericardite**, nei casi più sfortunati, che è segno di necessità dialisi imminente, come ultimo segno dell'uremia.
- **Calcificazioni vascolari**: si pensava un tempo fossero dovute ad una semplice deposizione di fosforo e calcio per precipitazione. In realtà si tratta di una situazione più articolata perché l'iperfosforemia stimola le cellule dei vasi a diventare come cellule che formano osso, dunque non si tratta di problemi di precipitazione ma di modificazione delle cellule dei vasi che diventano simil osteoblastiche.
Questo problema è estremamente grave poiché spesso evolve con amputazione agli arti inferiori per danni vascolari.
(fa notare la calcificazione dell'aorta e di coronarie su referti di imaging radiologico e tomografico).

A livello polmonare:

- **Alterazioni generali**: versamento polmonare, edema, vuol dire che il soggetto è allo stadio finale della sua malattia poiché sono segno di un sovraccarico idrico non più in equilibrio e di un'inflammazione della pleura.

Sistema emopoietico:

- **Anemia**;
- **Alterazioni piastriniche** e della **coagulazione**: terrore dei chirurghi per le complicanze dovute al sanguinamento nei pazienti insufficienti sottoposti ad intervento.

Ossso:

- **Osteodistrofia**;
- **Miopia**: soprattutto a livello delle gambe (difficoltà nella motilità), dovuti a danni sempre legati all'acidosi e all'iperparatiroidismo.

SNP:

- **Neuropatia periferica**;

SNC:

- **Depressione, amnesia;**
- **Stato confusionale;**
- **Coma uremico:** aumento marcato dell'azoto e della creatinina

Apparato gastroenterico:

- **Anoressia e nausea**
- **Vomito**
- **Gastrite** e possibilità di **emorragia**

Cute:

- **Prurito:** soprattutto nei grandi estremi e in dialisi diventa estremamente penalizzante. Non ha una causa specifica, non è legata esclusivamente alla deposizione di calcio e fosforo ma vi è una componente del sistema nervoso periferico. Non vi è una terapia efficace.

Tutte queste alterazioni sono più frequenti e gravi, man mano che peggiora il filtrato glomerulare.

Questa diapositiva (Slide 593) riporta la mortalità annua di pazienti con IRC in dialisi rispetto a pazienti che non hanno malattie renali, in diverse fasce d'età.

Si tratta di una scala su base logaritmica, quindi questa differenza vuol dire che se si prende un soggetto da 25 a 55 anni ha un rischio aumentato di centinaia di volte rispetto ad un pari età di morire prima.

Vedete che naturalmente man mano che si prosegue con l'età, il rischio per i pazienti in dialisi si attenua rispetto alle altre fasce d'età (degli altri pazienti ndr.), perché naturalmente invecchiando progredisce il rischio di morire, ma rimane comunque sempre più alto.

Ma quello che è più drammatico lo vedete a sinistra (del grafico ndr.), cioè soggetti relativamente giovani che se hanno una malattia renale e sono in IR hanno un rischio di centinaia di volte più elevato rispetto agli altri di morire.

Perché? La spiegazione è questa (riferimento diapositiva 594), semplicissima, che mostra il risultato di una serie di analisi e studi che sono stati fatti su pazienti con malattie renali croniche e IRC per vedere a cosa è dovuta la loro aumentata mortalità. Mettendo insieme dati di tutti gli studi voi potete notare che quando il GFR scende sotto 60/75 ml/min aumenta progressivamente il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Quindi l'aumentata mortalità dei pazienti con ICR e in dialisi è dovuto ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare che diventa già statisticamente significativa a filtrati sotto i 75 ml/min.

Naturalmente più cala il filtrato, più aumenta il rischio di morire per morte cardiovascolare.

Notate come questa associazione è indipendente, cioè corretta per l'età, l'eventuale presenza di diabete, colesterolo fumo ecc.. quindi proprio il fatto di avere una riduzione della funzione renale.

Questa diapositiva, vista prima (595) nasce da tanti studi epidemiologici, ve ne riporto solo uno, questo emerse anni fa e destò molto scalpore.

In questa coorte di pazienti seguiti per un certo numero di anni e in una struttura del sistema sanitario americano, vedete che nel corso di questo tempo di osservazione (5/6 anni circa) i pazienti, stratificati in basse allo stadio di malattia renale cronica, (stadio 2: GFR = 90-60 ml/min con proteinuria; stadio 3: GFR < 60 ml/min; stadio 4: GFR < 30 ml/min) e vedete come:

- considerando un quadro di IRC, se si selezionano pazienti con stadio 3, dopo 5-6 anni il numero che arriva in dialisi è nettamente inferiore del numero di pazienti che muore prima di arrivare in dialisi.
- Naturalmete se ci spostiamo a destra, stadio 4, dove il GFR è ancora più ridotto, aumenta il numero di pazienti che arriva in dialisi perché l'osservazione diventa più breve ma comunque è sempre inferiore rispetto al numero di pazienti che muore prima di arrivare in dialisi.

Quindi un paziente che ha IRC il rischio maggiore che ha non è di arrivare in dialisi, ma è di morire prima di arrivarvi per danni cardiovascolari.

Questo è estremamente evidente in tutti gli studi che hanno affrontato questo problema (597), per esempio vedete “il rischio relativo a 10anni di mortalità cardiovascolare in funzione del GFR” che rappresenta un insieme di diversi studi.

A mano a mano che il GFR si riduce, il rischio di avere un evento cardiovascolare aumenta progressivamente e vedete che è presente già con gradi di GFR= 80/90 ml/min, se c'è proteinuria, e diventa ancora più marcato con 80/70; dopo i 60 naturalmente incrementa sempre di più.

Questo conferma che avere una malattia renale cronica e ancor più un IRC aumenti la mortalità cardiovascolare.

Questo è un dato ormai consolidato anche nelle altre società scientifiche, diciamo, per esempio questo grafico (slide ...) della società europea sull'ipertensione e la società mondiale di cardiologia, hanno affermato anche all'interno della loro letteratura che: un paziente con IRC, o un paziente privo di insufficienza renale ma con proteinuria o microproteinuria (espressione di un danno endoteliale ad ogni modo!) deve essere considerato ad alto rischio vascolare.

Una riduzione anche modesta della funzionalità renale è rischio per aumentata mortalità, sempre per questo aumentato rischio cardiovascolare, ed è dovuto a due fattori:

- Età : l'anziano è sicuramente a rischio per malattie renali croniche;
- Iprtensione;
- Dislipidemia;
- Diabetici per il 30/40 % ;
- Fumo;
- Sindrome dismetabolica o obesità;

a questi fattori ‘tradizionali’ si aggiungono quelli chiamati ‘fattori non tradizionali’ legati strettamente alla patologia cronica del rene. Sono:

segnati in rosso si nota ciò che accade in conseguenza a tutte quelle alterazioni metaboliche sopra citate:

- Alterazioni del sistema RAS
- Accumulo tossine uremiche e citochine infiammatorie
- Fosfati e la stimolazione del PTH
- Anemia

Che condizionano lo stato di infiammazione cronica. Se voi infatti misurate i parametri infiammatori li troverete molto più alterati rispetto ad un altro paziente, in special modo la PCR selettiva, interleuchine ecc..

- Iperattività simpatica
- Glicosilazione delle proteine
- Aumentato stress ossidativi
- Dislipidemia con profilo aterogeno dei lipidi poiché sono più frequentemente ossidati
- NO diminuito
- Aumento della dimetilarginina asimmetrica, causa danno vascolare
- Accumulo dei prodotti di glicazione avanzata

Tutto questo si traduce in un danno endoteliale che si rispecchia a livello dei vasi. Quindi non deve meravigliare che in questi pazienti vi sia questo aumentato rischio di mortalità cardiovascolare.

Riassumendo dunque quello detto nella scorsa lezione e quello detto oggi, cosa possiamo fare per i pazienti?

È chiaro che il discorso è generale e in teoria dovremmo rispettare questi punti dipendentemente dal momento in cui interveniamo.

Il primo problema sarebbe naturalmente **la prevenzione**. Ora, non si possono prevenire malattie immunologiche, né la glomerulonefrite, né la sindrome di Alport che è genetica o il rene policistico, genetico a sua volta. Le malattie legate al dismetabolismo, sono però prevenibili con semplici sistemi di educazione alimentare e di stile di vita.

Secondo punto è quello della **diagnosi precoce**. (Ricorda il grafico in cui la terapia risulta diversamente efficace a seconda del GFR) Può sembrare un banalità ma prima possiamo intervenire più possiamo rallentare il peggioramento della malattia renale cronica.

Il problema della diagnosi precoce è un problema apparentemente facile ma in realtà una parte di questi pazienti ha un lungo periodo asintomatico e silente della malattia in cui sta bene. Tant'è vero che ci sono diversi tentativi di intercettare precocemente questi pazienti per esempio tramite database di medici di famiglia, o di laboratori.

Importante perché dipendentemente dal momento di intervento sul paziente posso cambiare la storia naturale della sua malattia.

Terzo punto è la **prevenzione**, in questo caso **secondaria**, che vuol dire rallentare il peggioramento della malattia renale per la dialisi e prevenire le morbidità associate alla malattia renale.

Ultimo punto è il **programma di intervento**, quando il paziente arriva agli stadi finali di IRC, se bisogna fare dialisi, di che tipo, se richiede trapianto e quale tipo di trapianto.

Se intervenite quando la funzione renale è molto ridotta è vero che comunque essa continua a peggiorare, ma magari si riesce a far progredire in modo lento senza dover ricorrere immediatamente a dialisi.

Se invece intervenite a livelli più bassi di funzione renale, si dovrà applicare una terapia dialitica.

Quali sono le **possibilità di intervento**?

- Terapia conservativa: ha come scopo quello di rallentare la progressione verso IRC e ridurre le complicanze soprattutto ossee, vascolari e cardiache.
 - Il primo elemento è innanzitutto una **dieta a basso contenuto proteico** animale efficace sia per il sovraccarico proteico che per l'acidosi che per le tossine uremiche ecc..
 - La **pressione arteriosa**, soprattutto a livello dell'arteriola afferente perché va a colpire direttamente il glomerulo; per cui si parlava di quei target di 130/80 o 125/75 a seconda che vi sia proteinuria alta o bassa.
 - **Abolizione del fumo**, non solo per il problema dei vasi ma si è visto che a parità di GFR e di intervento farmacologico, rispetto ai non fumatori, i fumatori hanno un decorso peggiore verso l'IRC.
 - **Controllo dei valori lipidici**, il colesterolo deve essere tenuto estremamente basso
 - **Correzione dell'anemia**;
 - **Correzione delle alterazioni del metabolismo fosforo-calcico**, dando supplementi di calcio e vitamina D per os;
 - **Correzione del potassio**.

Questo è quello che possiamo fare dal punto di vista medico.

- Arriva però il momento in cui, o per un intervento tardivo o per un inesorabile declino della malattia, in cui si arriva a un $GFR < 10 \text{ ml/min}$ si comincia il **trattamento sostitutivo**.
(domanda della lezione precedente riportata dal prof:
esiste un numero di filtrato sotto cui si comincia la dialisi? Diciamo che a livello scolastico si definisce a $GFR < 10 \text{ ml/min}$ per evitare la comparsa di complicanze gravi, però può essere estremamente variabile dipendentemente dalla clinica del paziente, dall'età dalla disponibilità)
Il trattamento sostitutivo si comincia per evitare alterazioni molto gravi che mettono a rischio la vita del paziente come l'edema polmonare, l'ipercaliemia, la grave acidosi e l'encefalopatia uremica, che per fortuna sono estremamente rare grazie a interventi, oggi, più tempestivi.
Quando si arriva a questo punto si aprono due strade:
 - la terapia sostitutiva: **emodialisi o dialisi peritoneale**;
 - **trapianto** di rene.

(il prof sottolinea il fatto che solitamente avviene prima la dialisi e poi si può intervenire con trapianto).

Domanda: come si fa a stabilire i livelli di filtrato per instaurare una certa terapia? Sempre mediante i soliti parametri MDRD, 10 è sempre un dato indicativo. Fanno eccezione quei casi in cui sono soggetti molto avanti con l'età e con tante complicazioni sistemiche, in cui si ritiene che

l'aspettativa di vita in dialisi non si sostanzialmente diversa dall'aspettativa di vita con una semplice terapia conservativa protratta con una dieta aproteica supplementare.

Lezione di Nefrologia del 26/5/2014 (1)

Sbobinatore: Varalta Anna. Revisore: Gelmini Margherita.

*Argomento: **TERAPIA SOSTITUTIVA E TRAPIANTO DI RENE.***

Professore: .

Lezione di Nefrologia 26/05/14

Sbobinatore : Anna Varalta

Revisore: Margherita Gelmini

Prof: Gianluigi Zazu

Il professore non ha lasciato le slide.

Ha inoltre un timbro vocale particolarmente poco udibile, mi scuso quindi se in qualche parte sarò costretta a rielaborare. Cercherò di mantenere il più possibile il senso delle frasi. NdR.

TERAPIA SOSTITUTIVA E TRAPIANTO DI RENE

Introduzione:

Durante questo corso avete conosciuto il funzionamento e alcune delle più importanti patologie di quell'importantissimo organo addominale che è il rene: oggi affronteremo il capitolo della terapia sostitutiva e del trapianto, che vengono proposti al paziente che si trovi all'ultimo step della catena di eventi del danno renale (stadio 5 della malattia cronica renale).

Sarà una lezione più divulgativa che conoscitiva, nessuno vi chiederà mai la terapia sostitutiva nei dettagli: essa risulta molto difficile e richiesta solo come competenza specialistica, tuttavia sicuramente nel vostro lavoro, sia in ambito chirurgico che clinico, vi imatterete in pazienti che presentano patologie renali, trapiantati o dializzati e necessiterete quindi di queste conoscenze per saper prendere al meglio le vostre decisioni terapeutiche.

L'ESKD

Il paziente a cui è proposto il trattamento dialitico o il trapianto è un soggetto che non è più in grado di sopravvivere perché le alterazioni funzionali e biochimiche sono così accentuate che l'organismo non riesce a svolgere le sue normali funzioni fisiologiche nel mantenimento dell'omeostasi.

Questo è il cosiddetto stato di END STAGE KIDNEY DISEASE (ESKD) o UREMIA TERMINALE.

Sottoponendo un paziente alla biopsia, si descrive un quadro istologico con parenchima renale completamente sovrvertito sia nelle strutture glomerulari che nell'interstizio.

Vi è quindi una stretta correlazione fra alterazioni anatomopatologiche e funzionali: il rene non riesce a svolgere le sue funzioni fondamentali.

L'ESKD è una condizione in cui il paziente è sottoposto a multipli insulti sistemici:

- alterazioni NEUROLOGICHE: da uremia, molto gravi
- alterazioni a livello dell' APPARATO RESPIRATORIO: necessitano di intervento terapeutico rapido, sono rappresentate da sub edema o edema. Se il paziente è in uno stato di edema polmonare la terapia dialitica può essere un buon intervento risolutivo.
- alterazioni CARDIOVASCOLARI: scompenso cardiaco ed alterazioni pressorie sistemiche.
- alterazioni dell'emopoiesi
- alterazioni del GI: gastrite uremica.
- alterazioni dell' EQUILIBRIO ACIDO-BASE: acidosi metabolica.
- alterazioni IDROELETTROLITICHE: iperkaliemia.

L'ESKD risulta l'ultimo stadio (STADIO 5) della malattia renale cronica, in cui è necessario sostituire la funzione renale.

Varie METODICHE SOSTITUTIVE sono state messe a punto, possono essere suddivise in:

- terapia sostitutiva NATURALE, rappresentata dal trapianto di rene da donatore vivente o da cadavere.
- terapie sostitutive ARTIFICIALI, rappresentate dal trattamento dialitico peritoneale e dalla dialisi extracorporea (emodialisi).

Esse sono proposte al paziente:

- quando presenta VFG < 15 mL/min e segni importanti di uremia (non controlla la pressione arteriosa, è disidratato, ha alterazioni notevoli dello stato nutrizionale etc..).
- quando la VFG è minore di 15 mL/min , ma comunque mai minore di 5-6 mL/min (approccio "attendista"): è questo il caso di pazienti in IRC da lunghi anni, nei quali una diminuzione ulteriore del filtrato glomerulare può essere la motivazione che spinge il medico a richiedere un trattamento sostitutivo. In questo caso un valore cut off per richiedere un consulto nefrologico è 8-10 mL/min, sebbene in pazienti particolarmente fragili, con comorbidity quali diabetici o cardiopatici importanti la terapia sostitutiva debba essere iniziata per valori di VFG lievemente più alti.

DIALISI PERITONEALE

E' Una metodica dialitica comunemente utilizzata nel quale il paziente autogestisce a domicilio il proprio trattamento.

Per molti di questi pazienti il trattamento depurativo è svolto da un macchinario durante le ore notturne e risulta meno stressante dal punto di vista emodinamico rispetto all'emodialisi.

Il paziente a cui è proposta questa terapia è generalmente un paziente compliant, che ha la possibilità di essere assistito a domicilio e, per motivi di età, con un'elevata aspettativa trapiantologica.

Grazie a questo trattamento il paziente vive una vita normale e lontana dall'ospedale.

Il processo dialitico si articola in tre fasi:

- FASE DI CARICO: da una sacca esterna al corpo è inserito liquido in addome tramite un catetere transcutaneo, per un volume di circa 1,5L.
- FASE DI ATTESA: il liquido permane in addome attorno alle sei ore totali (*il prof. accenna ad una modalità di dialisi peritoneale definita "manuale" che si svolgerebbe quattro volte al giorno per un totale di sei ore circa. NdR*)
- FASE DI SCARICO: chiusa la valvola di ingresso, si lascia defluire il liquido al di fuori dell'addome.

Si inserisce poi nuovo liquido per un nuovo ciclo dialitico.

Il paziente deve essere quindi in grado di gestire il catetere dialitico al fine di evitare infezioni, favorite dalla soluzione di continuo cutanea prestando particolare attenzione alla sua pulizia.

Vi sono vari tipi di catetere, ma solitamente viene posto un catetere che risulti il meno traumatico possibile per gli organi addominali e i cui materiali si adattino al meglio all'ambiente addominale.

PRINCIPI DELLA DIALISI PERITONEALE

Il principio su cui si basa la dialisi peritoneale è l'utilizzo del FOGLIETTO OMENTALE, struttura complessa che rappresenta una membrana biocompatibile e semipermeabile .

Sezionando trasversalmente il foglietto omentale esso risulta costituito da tre strati sovrapposti:

- Mesotelio
- Tessuto interstiziale
- Vasi peritoneali

Attraverso questi strati si ha la FILTRAZIONE di acqua, che avviene grazie alla creazione di un GRADIENTE OSMOTICO fra cavità peritoneale e vasi peritoneali, separati da una membrana semipermeabile. Avverrà inoltre un passaggio di tossine, per DIFFUSIONE, dal sangue al liquido peritoneale e di altre sostanze da liquido peritoneale a sangue.

Il gradiente osmotico è creato da soluzioni glucosate ad alta concentrazione, in grado di richiamare acqua dal versante vascolare nel liquido di efflusso il quale viene successivamente drenato all'esterno.

In alcuni pazienti particolarmente sovraccarichi di fluidi, si usano polimeri ad alto peso molecolare o amminoacidi. (*incomprensibile per la gran parte NdR*)

LE COMPLICANZE

Bisogna prestare particolare attenzione a questi pazienti, in quanto essi possono presentare:

- **COMPLICANZE INFETTIVE:** dovute al coinvolgimento delle strutture peritoneali, sottoposte allo stress particolarmente gravoso di fungere da membrane dialitiche, ed al rischio rappresentato dalla possibile infezione del punto di emergenza* del catetere e del catetere stesso. L'instaurarsi di un processo infettivo può determinare la formazione di aderenze peritoneali o occlusioni intestinali.
- **COMPLICANZE NON INFETTIVE:** erniazione nella parete addominale; perdita capacità depurativa del dispositivo dialitico, della sua capacità di ultrafiltrazione; passaggio di liquido dal peritoneo alla cavità pleurica [il professore cita un caso di un paziente con ESKD in trattamento peritoneale che si era presentato in PS con un quadro di sospetto versamento pleurico monolaterale e mandato dai nefrologi per edema polmonare da uremia, in realtà il versamento era dovuto al passaggio di liquido dal peritoneo alle cavità pleuriche per il tramite di una fistola]

*L'emergenza del catetere deve essere medicata accuratamente, mai toccata con le mani nude e richiusa immediatamente. L'infezione dell'ostio può provocare una peritonite.

EMODIALISI

E' una terapia complessa e gravosa per il paziente il quale deve recarsi in ospedale anche tre volte la settimana, situazione che incide negativamente sulla qualità di vita e sulla fisiologia dell'organismo.

I pazienti, infatti, sono sottoposti a stress ossidativo importante e ad uno stato infiammatorio perenne: il sangue viene a contatto con sostanze non completamente biocompatibili come plastiche artificiali che attivano le cellule del sangue.

SCOPI DELL'EMODIALISI:

- Depurare il sangue del paziente da prodotti tossici, sodio, potassio e ioni idrogeno;
- Riequilibrare il bilancio idroelettrolitico e l'equilibrio acido base: i pazienti sono anurici, hanno perdite di liquidi solo tramite la sudorazione e il tratto GI (*anche perspiratio e respiro Ndr*) e perciò vi è necessità di rimuovere i liquidi in eccesso tramite il trattamento dialitico.

IL FILTRO DIALIZZATORE

La vita del paziente è legata ad un **FILTRO DIALIZZATORE** il quale presenta una superficie di scambio estremamente ampia, visualizzabile solo se il filtro viene srotolato. I filtri di vecchia generazione risultavano poco biocompatibili in quanto costituiti da cellulosa (**CUPROPHAN**), quelli di nuova generazione sono molto più biocompatibili e costituiti da polimeri sintetici che a contatto con cellule del sangue (GR e piastrine in primis) non ne provocano l'attivazione.

I PRINCIPI DELL'EMODIALISI

Il principio su cui si basa l'emodialisi è lo stesso della dialisi peritoneale: nei tubicini fluisce il sangue del paziente, il liquido dialisato nel quale essi sono immersi è il liquido di scambio. I tubicini hanno una parete con pori di diametro tale da consentire il passaggio selettivo di alcune molecole (mimando una membrana semipermeabile).

L'emodialisi sfrutta fenomeni di **DIFFUSIONE** (passaggio di molecole per gradiente di concentrazione), **OSMOSI** e di **CONVEZIONE** attraverso le membrane dialitiche artificiali.

Ci sono pazienti che non riescono ad essere adeguatamente dializzati solo con principi diffusivi, in quanto accumulano quantità di liquidi abnormi, giungendo a volumi ematici anche di 6L che sovraccaricano grandemente il cuore. Per questi pazienti ci si avvale del principio della CONVEZIONE, ovvero il trasporto di sostanze attraverso una membrana per trascinamento: l'acqua viene spinta verso la membrana di filtrazione e trascina con sé anche le molecole in essa disciolte. La pressione idrostatica è la forza filtrante e questo processo viene definito l'ULTRAFILTRAZIONE.

Il sangue del paziente è quindi DIALIZZATO (depurato dalle sostanze tossiche) e ULTRAFILTRATO (privato di una quantità di acqua superiore a quella filtrata normalmente).

LINEE DI ACCESSO ALL'EMODIALISI

E' necessario che il sangue del paziente sia portato al device di emodialisi extracorporeo. Si utilizzano due principali linee di accesso:

1. Fistola arterovenosa
2. CVC (catetere venoso centrale)

La FISTOLA ARTEROVENOSA permette l'aspirazione del sangue, il suo incanalamento verso il device di dialisi, la sua depurazione e ultrafiltrazione e la sua reimmissione nel circolo del paziente.

Non è possibile utilizzare la vena cefalica del paziente, in quanto la sua struttura non sarebbe in grado di reggere l'elevatissima pressione del sangue, né l'arteria radiale a causa dell'alta possibilità che la sua parete (altamente reattiva) possa essere alterata e trombizzata.

La soluzione a questo è stata ideata nella seconda metà del secolo scorso e consiste nell'unire la vena cefalica con l'arteria radiale al fine di indurre nella vena stessa delle modificazioni anatomiche e funzionali tali da farle assumere caratteristiche "simil-arteriose". Il processo di creazione di una fistola dura circa un mese.

Le TECNICHE CHIRURGICHE utilizzate sono fra le più svariate, e variano in base anche all'abilità del chirurgo stesso, le più utilizzate sono:

- Approccio LATERO-LATERALE, nel quale avviene l'incisione delle pareti di arteria e vena e la loro sutura parallela.
- Approccio TERMINO-LATERALE, utilizzato dai chirurghi più esperti e che consiste nel posizionare il termine della vena lateralmente sulla parete dell'arteria. Questo approccio è più rapido e meno soggetto a complicanze.

Abbiamo quindi la possibilità di avere un accesso arterioso dal quale viene aspirato il sangue che passa tramite il macchinario dialitico e viene re-inserito nel paziente tramite l'accesso venoso.

L'utilizzo della fistola è sicuramente migliore, più naturale, ma in determinate situazioni non è possibile servirsene e in quel caso si preferisce utilizzare un catetere venoso centrale (CVC). Alcuni pazienti fanno correntemente dialisi tramite CVC, altri solo per un breve periodo in attesa della fistola o del trapianto.

Il CVC è inserito in atrio destro tramite le vene giugulari o le succlavie e la punta del catetere è posta prossimamente alla giunzione AV. Esso è costituito da materiali estremamente biocompatibili ma, sarà sempre un corpo estraneo inserito all'interno della vena.

COMPLICANZE DEL CVC

Eventuali e accidentali cambi di posizione del CVC possono provocare ALTERAZIONI DELLA PARETE ATRIALE, con possibile formazione di TROMBI ENDOCAVITARI e insorgenza di ARITMIE, per non parlare della possibilità di INFEZIONE del catetere stesso, con conseguenti sepsi ed endocarditi.

INDICAZIONE AL POSIZIONAMENTO di un CVC per l'emodialisi:

- Impossibilità chirurgica di creare una fistola;
- Trombizzazione della fistola arterovenosa (può avvenire anche per un semplice trauma);
- Necessità di dializzare il paziente velocemente (paziente in edema polmonare o acidosi metabolica estrema).

DURATA DEL TRATTAMENTO EMODIALITICO

I pazienti sono sottoposti al trattamento 3-4 volte la settimana per tre, quattro ore a seduta.

Durante una normale seduta di emodialisi sono estratti e depurati circa 700/800 mL di sangue all'ora: ciò risulta particolarmente stressante per il circolo emodinamico del paziente e il cuore va solitamente incontro a contrazione rapida.

Alcuni pazienti dializzano per tutto il giorno (DIALISI CONTINUA) con un velocità di dializzazione di circa 100-150 mL/h.

Questi sono pazienti che non sono in grado di reggere lo stress emodinamico della normale emodialisi in quanto sono pazienti settici in necrosi tubulare acuta (con oligo/anuria; uremia e resistenze periferiche molto diminuite; pressioni sistoliche e diastoliche molto basse e cuore la cui capacità contrattile è insufficiente) o pazienti in terapia intensiva post intervento chirurgico, ecc.

La durata del trattamento continuo è solitamente di 24-48 ore, alle volte anche di 72 ore.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO DIALITICO?

E' necessaria una particolare attenzione nel momento in cui un paziente settico presenti oligo/anuria e segni di uremia: il medico deve in quel caso richiedere un consulto nefrologico al fine di inserire il paziente in terapia sostitutiva immediatamente. L'eventuale ritardo nell'esecuzione del trattamento dialitico può diminuire di molto la sopravvivenza del paziente.

TRAPIANTO

Il trapianto di rene può essere considerato l'unico aspetto ottimistico per il paziente con malattia renale cronica: grazie al trapianto, infatti, il paziente svolge una vita prossima alla normalità, passando da uno stato di uremia ad una qualità di vita quasi ottimale (può viaggiare, svolgere attività sportiva e lavorativa) .

Il trapianto rappresenta la terapia di elezione per molti pazienti in IRC, in quanto offre un' aspettativa di vita più lunga, una vita migliore, un livello di stress emodinamico ampiamente minore rispetto alla dialisi e costi inferiori.

L'Italia è fra i primi 400 in Europa in termini di qualità e quantità di trapianti (*non so a che Europa di più di 400 stati si riferisca il prof, forse voleva dire Mondo o forse parlava di Verona NdR*). Sono stati 1500 i trapianti in Italia nel 2013. Verona ha una buona tradizione per il trapianto: è il secondo centro in Italia per trapianto di rene da cadavere, terzo per trapianti da vivo.

E' necessario aumentare il numero dei trapianti in quanto il soggetto candidato al trapianto, solitamente giovane e senza particolari complicanze o patologie extrarenali, svolge mediamente 3 anni di dialisi.

STORIA DEI TRAPIANTI

Fu Joseph Murray (premio Nobel nel 1954), un dermatologo che aveva sperimentato la tecnica trapiantologica su trapianti di cute nei grandi ustionati nel periodo del dopoguerra, a gettare le basi del trapianto di rene.

Sulla base della sua esperienza come dermatologo e sull'osservazione e studio del fenomeno del rigetto, in collaborazione con un amico immunologo (Ronald Herrick) si cimentò nei primi e avveniristici trapianti di rene.

I due medici ebbero la geniale intuizione di eseguire un trapianto fra gemelli omozigoti, confidando che un background genetico ed una struttura immunologica così simili potessero evitare il rigetto.

Essi in maniera molto pionieristica non utilizzarono farmaci antirigetto e il trapianto andò comunque a buon fine. Negli anni successivi il gemello trapiantato iniziò ad assumere AZT (azatioprina) [sebbene il background genetico negli omozigoti sia identico comunque avviene un condizionamento ambientale che diversifica i due sistemi immunitari e li rende reattivi].

Il primo trapianto da cadavere avvenne negli anni '60.

TIPOLOGIE DI TRAPIANTO

- **AUTOLOGO:** procedura chirurgica, con valenza conservativa, utilizzata negli anni '70 prima dell'epoca trapiantologica, prevede che si trapianti un rene del paziente nel paziente stesso è quindi una tecnica nella quale, per alterazioni anatomiche funzionali, si cambia la collocazione anatomica del rene, spostando un rene sull'altro ramo ilaco (??? *riporto testualmente, frase assolutamente non chiara. NdR*).
- **ISOLOGO:** trapianto fra gemelli omozigoti.
- **OMOLOGO:** trapianto fra individui della stessa specie.

Il trapianto di rene è un **ALLOTRAPIANTO**, ovvero un trapianto omologo fra individui della stessa specie non completamente compatibili dal punto di vista immunologico e genetico.

Esso è inoltre un trapianto **ETEROTOPICO**: il rene è posto in fossa iliaca (dove normalmente non è presente nessuna struttura) e non nella loggia renale.

Un'ulteriore classificazione del trapianto si basa sull'origine del rene trapiantato:

1. Trapianto da vivente
2. Trapianto da cadavere

Il trapianto da vivente può essere svolto fra:

- Cosanguinei (genitori, fratelli, cugini)
- non consanguinei legalmente apparentati (coniugi)
- non consanguinei legalmente non apparentati (ad esempio la donazione da samaritano: è in discussione una legge in questo periodo in Parlamento)

In questo tipo di trapianto è necessario che il donatore abbia caratteristiche tali da poter non risentire dell'assenza di un rene.

Un paziente sano o senza particolari patologie, è in grado di vivere normalmente con un unico rene: la riserva renale è infatti è enorme. Egli ha un'aspettativa di vita praticamente identica a quella pre-trapianto.

Il potenziale donatore è comunque sottoposto ad una rigida selezione e scartato se cardiopatico, iperteso, con patologia glomerulare ecc.

Il trapianto da cadavere può coinvolgere il trapianto del/i rene/i (singolo o doppio) o essere un trapianto combinato (rene-pancreas/rene-fegato/rene-cuore).

LA SCELTA DEL DONATORE

I potenziali donatori sono genitori, fratelli, cugini, amici o sconosciuti (*donazione da samaritano NdR*).

La scelta del donatore è un momento particolarmente delicato e mette in gioco etica, religione, morale, attaccamento e abitudini di vita di una famiglia.

Si è soliti preferire la donazione da genitore, se questo ha le caratteristiche giuste e la differenza di età con il figlio non è troppo elevata.

La donazione da vivente riduce il divario fra domanda di organi e offerta di questi. Secondo dati italiani, il numero di reni da cadavere che riescono ad essere recuperati per il trapianto raggiunge, in Veneto, il numero di 133 all'anno, su una popolazione di 5.000.000 di abitanti circa.

Questi organi sono recuperati da pazienti deceduti in rianimazione per emorragia cerebrale o trauma cranico.

Vi è una sopravvivenza maggiore per il soggetto sottoposto a trapianto da vivente che da cadavere; questo avviene perché i soggetti giovani non rappresentano più la tipologia più frequente di donatori di rene da cadavere (grazie alle nuove norme di sicurezza automobilistica), ma più spesso si utilizzano reni provenienti da soggetti deceduti in età adulta e in qualche caso anche anziani (anche da pazienti di 75-80 anni, post analisi istologica). Ovviamente questi reni hanno performance minori di un rene giovane.

Il professore commenta un grafico che pone sull'asse delle ascisse il tempo (in mesi) dall'esecuzione del trapianto e sull'asse delle ordinate la % di pazienti che sopravvivono. Confrontando le curve fra soggetti trapiantati da cadavere e da donatore vivente si riconferma quanto detto sopra: la donazione da vivente ha percentuale di sopravvivenza maggiore di quella da cadavere ad ogni intervallo di tempo considerato.

IL TRAPIANTO PRE-ENDING

Nei migliori centri si mette a punto la strategia del trapianto pre-ending, consiste nel trapiantare il soggetto prima che la sua VFG raggiunga i 10-15 mL/min.

Questa strategia evita al paziente la dialisi e fa in modo che i risultati del trapianto siano migliori. È infatti accertato che il successo di un trapianto sia tanto maggiore quanto più è breve il periodo di tempo trascorso in dialisi, sia in termini di sopravvivenza del paziente che di sopravvivenza dell'organo. L'organo trapiantato di un paziente che non ha fatto dialisi precedentemente al trapianto, ha una sopravvivenza a 10 anni del 80%, quello di un paziente che è stato sottoposto a dialisi pretrapianto per due anni, del 45%. Si parla indistintamente di sopravvivenza dell'organo e di sopravvivenza del paziente.

I trapianti svolti a Verona negli ultimi anni sono stati tutti pre-ending.

**il prof non è effettivamente chiaro: prima afferma che parlare di sopravvivenza del soggetto o di sopravvivenza dell'organo sia la stessa cosa; poi invece si corregge dicendo che le due sopravvivenze sono ovviamente correlate in maniera proporzionale. Se è necessario un ulteriore trapianto perché il rene non è più funzionante la sopravvivenza del paziente diminuisce. NdR.*

OSTACOLI AL TRAPIANTO

- Non avere donatori a disposizione.
- Scarsità di informazioni dei pazienti e dei loro familiari: è necessario informare della possibilità di donare senza conseguenze e che la donazione migliorerà notevolmente la sopravvivenza del loro parente.
- Formazione personale sanitario chirurgico o nefrologico insufficiente: il trapianto è una procedura particolarmente complessa, non solo dal punto di vista chirurgico ma prevede inoltre un coordinamento fra strutture multiple ed il coinvolgimento di diverse figure professionali. Alcuni centri trapianto non sono in grado di svolgere un trapianto da vivente, che è ulteriormente gravato dalla responsabilità di non nuocere al donatore stesso.

NB: l'Italia ha il numero di trapianti di rene più basso in Europa (5%), al contrario dei paesi scandinavi in cui i trapianti di rene sono il 60%.

LA PROCEDURA CHIRURGICA

L'intervento, della durata di circa 3-4 ore, consiste

- nel posizionamento del rene in fossa iliaca;
- nella creazione di un'anastomosi arteriosa fra arteria iliaca esterna del ricevente e arteria renale del rene donato;
- nella creazione di un'anastomosi venosa fra vena iliaca esterna del ricevente e vena renale del rene donato;
- si esegue un'ureterocistostomia: si abbozza l'uretere su cupola vescicale con formazione di una valvola per evitare il reflusso vescico-ureterale quando la vescica è piena (tecnica a becco di flauto).

Post anastomosi i linfatici si rimpongono e non è possibile creare un'anastomosi funzionale anche per questi (può esserci la formazione di un linfocele, cioè di accumuli di linfa); il rene è inoltre completamente denervato.

E' possibile eseguire un DOPPIO TRAPIANTO, ovvero trapiantare due reni da cadavere. Questo avviene quando, a seguito della valutazione istologica, il rene è classificato come MARGINALE: riduzione della corticale e glomeruli "sofferenti" (caratteristiche tipiche del rene di un donatore anziano), caratteristiche che configurano un grado di performance funzionale non ottimale.

Si decide quindi di utilizzare entrambi i reni, al fine di giungere ad un numero di nefroni funzionanti simile a quello presente in un rene giovane. Il ricevente avrà caratteristiche anagrafiche simili al donatore.

I due reni possono essere posti monolateralmente(procedura favorita) o bilateralmente.

IL RIGETTO

I problemi di rigetto sono minimi nell' isotrapianto.

Nell'alotrapianto i problemi sono sicuramente più marcati e il donatore deve essere il più compatibile possibile con il ricevente.

La compatibilità tra i due soggetti del trapianto è basata:

- sull'omologia fra SISTEMA ABO
- sull'omologia fra ANTIGENI HLA: il sistema immune deve essere il più possibile simile fra i due per evitare la formazione della risposta umorale e cellulare contro l'MHC del donatore.
- risposta negativa al CROSS MATCH (o trapianto virtuale): si pone il siero del ricevente a contatto con cellule donatore: se c'è rigetto cellulare in vitro non è possibile eseguire il trapianto. Questa tecnica ha sensibilità e specificità molto elevate e in passato si basava sulla capacità di evidenziare l'attivazione del complemento in vitro, ora si basa sulla tecnica LUMINEX che evidenzia l'attivazione delle cellule del SI. Questo test, nel trapianto da cadavere, è eseguito poco prima dell'operazione, quando si sta preparando l'organo per l'impianto e se positivo può portare il chirurgo a dover scartare quell'organo. Nel trapianto da vivente è solitamente eseguito mesi prima. Il cross match è positivo più frequentemente nel trapianto da cadavere, ma può esserlo anche nel trapianto da vivente da donatore consanguineo (il ricevente è un politrasmuso o a seguito di gravidanze ha sviluppato anticorpi particolari; il ricevente non è figlio del genitore presunto).

IL RIGETTO ACUTO E TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Il rigetto acuto è una situazione drammatica, che correla anatomopatologicamente con:

- infiltrato interstiziale (tubulite)
- edema interstiziale
- distruzione parenchima da attivazione del complemento

La terapia immunosoppressiva, che varia in base alle caratteristiche immunologiche del paziente, è costituita da diverse tipologie di farmaci:

- Farmaci che prevengono il rigetto acuto cellulo-mediato, da tossicità diretta dei linfociti CD8;
- Farmaci che prevengono il rigetto acuto Ig mediato, da attivazione dei linfociti CD4 e dei linf B con produzione di Ig. Il rigetto acuto umorale-mediato è più grave in quanto gli anticorpi entrano nel parenchima dell'organo trapiantato, legano le sue strutture e attivano in

maniera massiva il complemento nella sua via classica. Esso è meno controllabile dai farmaci immunosoppressori, che meglio pervengono un danno mediato dai linfociti CD8 agendo direttamente su di essi.

Nel rigetto sono comunque implicate le cellule dell'immunità naturale quali NK e cellule APC.

STORIA DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Negli anni 50 il ricevente veniva sottoposto a radiazioni.

Nei primi anni '60 vengono introdotti: Ciclofosfamide e... (*parole incomprensibili. NdR*).

Alla fine degli anni '60 vengono introdotti il Prednisone e la 6-mercaptopurina (inibitore della nucleotidosintesi).

Nel 1962 è commercializzata l'Azatioprina, simile alla mercaptopurina, ma che subisce metabolismo epatico ed è più facilmente utilizzabile.

Oggi vengono utilizzati farmaci quali: inibitori della calcineurina (inibiscono la via di produzione dell'IL2, che induce proliferazione cellulare), acido micofenolico (blocca l'enzima specifico per la purinosintesi) ed inibitori di mTOR (bloccano ciclo cellulare).

Se il paziente non assume i farmaci, il rigetto acuto può avvenire anche anni dopo il trapianto.

RIGETTO CRONICO

Dopo 10 anni dal trapianto dal 40 al 50% degli organi sono persi per nefropatia cronica da trapianto.

A causa del rigetto cronico il rene va incontro a:

- fibrosi interstiziale con scarring intraparenchimale;
- ipertrofizzazione dei vasi renali con obliterazione del lume;
- ialinosi dei vasi;
- sclerosi del glomeruli, con lesioni simili a quelle della nefropatia diabetica;
- vacuolizzazione delle cellule tubulari (dovuta all'utilizzo cronico di Ciclosporina che, sebbene usato nel post trapianto, è nefrotossico).

CAUSE DI MORTE NEI TRAPIANTATI

- INFEZIONI: aspergillosi e pneumocistosi.
- CARDIOVASCOLARI: gli immunosoppressori inibiscono la compliance cardiaca.
- NEOPLASIE

E' importante monitorare il paziente tenendo conto della suscettibilità aumentata che egli ha nei riguardi delle suddette patologie.

AD OGGI COMUNQUE LA SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DAL TRAPIANTO E DELL' 80-90%.

la registrazione da questo punto in poi è MOLTO disturbata, riporto quello che ho scritto nei miei appunti. NdR

- Per la compatibilità HLA si testano due allotipi di classe I e due di classe II.
- Il rene prima del trapianto è sottoposto a test infettivologici ed istologici.
- Si trapianta anche un rene che presenti contaminazione da virus o batteri, previa valutazione del rischio e consenso informato (es: un paziente HCV positivo può donare ad un ricevente HCV positivo).